

# ORTHO-HYDROXYPYRIDINONE DERIVATIVES AS IRON CHELATING AND ANTIOXIDANT AGENTS

**Publication number:** WO9923075 (A1)

**Publication date:** 1999-05-14

**Inventor(s):** BEBBINGTON DAVID [GB]; MONCK NAT [GB]; GAUR SUNEEL [GB]; PALMER ALAN [GB]; PORTER RICHARD [GB]; MALCOLM CRAIG [GB]

**Applicant(s):** CEREBRUS LTD [GB]; BEBBINGTON DAVID [GB]; MONCK NAT [GB]; GAUR SUNEEL [GB]; PALMER ALAN [GB]; PORTER RICHARD [GB]; MALCOLM CRAIG [GB]

**Classification:**

**- international:** A61K31/44; A61K31/4409; A61K31/4418; A61K31/4425; A61K31/443; A61K31/4433; A61P9/10; A61P21/00; A61P25/00; A61P25/14; A61P25/16; A61P25/28; C07D213/69; C07D401/04; C07D405/06; A61K31/44; A61K31/4409; A61K31/4418; A61K31/4425; A61K31/4427; A61P9/00; A61P21/00; A61P25/00; C07D213/00; C07D401/00; C07D405/00; (IPC1-7): C07D213/69; A61K31/44; C07D401/04; C07D405/06; C07D211/00; C07D307/00; C07D405/06; C07D211/00; C07D311/00; C07D405/06

**- European:** C07D213/69; C07D401/04; C07D405/06

**Application number:** WO1998GB03244 19981030

**Priority number(s):** GB19970023078 19971031

**Also published as:**

EP1027335 (A1)

JP2001521924 (T)

AU9638098 (A)

**Cited documents:**

EP0120670 (A1)

EP0768302 (A2)

US5624901 (A)

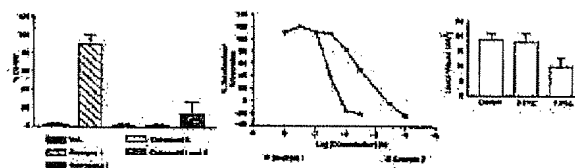
WO9825905 (A2)

WO9310822 (A1)

more >>

## Abstract of WO 9923075 (A1)

A compound of formula (1): wherein A is (Al) or (All) wherein R<1>, R<2> and R<3> are independently selected from H and alkyl; wherein X is O, S, NR<4> or a direct bond, wherein R<4> is H or alkyl; wherein Z is a saturated hydrocarbyl chain comprising from 1 to 10 carbon atoms; wherein q is 1, 2 or 3, wherein if q is 2 or 3, then each A can be the same or different; wherein the or each R<5> is independently selected from H or alkyl; wherein the or each R<6> is independently selected from alkyl; wherein n is 1 to 5; wherein p is 0 to 4; and wherein the sum of n and p is less than 6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and the therapeutic use thereof, in particular for the treatment of a condition resulting in oxidative stress.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-521924

(P2001-521924A)

(43) 公表日 平成13年11月13日 (2001. 11. 13)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 0 7 D 213/69		C 0 7 D 213/69	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/44		A 6 1 K 31/44	4 C 0 6 3
31/4409		31/4409	4 C 0 8 6
31/443		31/443	
31/4433		31/4433	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 88 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-518950 (P2000-518950)  
 (86) (22) 出願日 平成10年10月30日 (1998. 10. 30)  
 (85) 翻訳文提出日 平成12年4月28日 (2000. 4. 28)  
 (86) 国際出願番号 P C T / G B 9 8 / 0 3 2 4 4  
 (87) 国際公開番号 W O 9 9 / 2 3 0 7 5  
 (87) 国際公開日 平成11年5月14日 (1999. 5. 14)  
 (31) 優先権主張番号 9 7 2 3 0 7 8 . 3  
 (32) 優先日 平成9年10月31日 (1997. 10. 31)  
 (33) 優先権主張国 イギリス (G B)

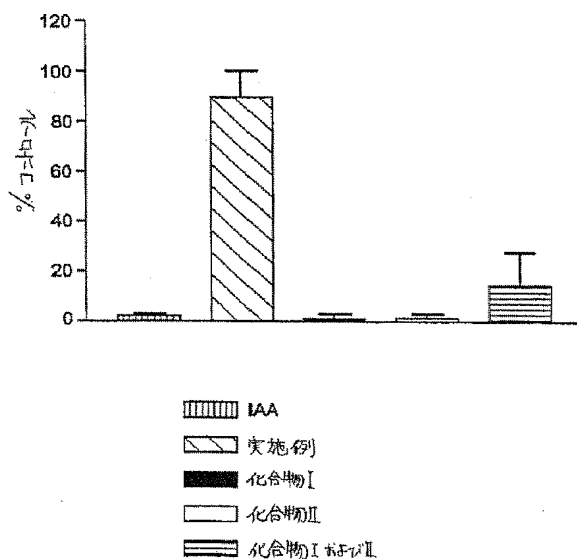
(71) 出願人 パーナリス リサーチ リミテッド  
 イギリス国 アールジー41 5ユーエイ  
 ウォーキングガム, ウィナーシュ, リー  
 ディング ロード 613, オークデン  
 コート  
 (72) 発明者 ベッピントン, デイビッド  
 イギリス国 アールジー41 5ユーエイ  
 ウォーキングガム, ウィナーシュ, リー  
 ディング ロード 613, オークデン  
 コート, セレブラス ファーマシューテ  
 ィカルズ リミテッド内  
 (74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 鉄キレート化剤および酸化防止剤としてのオルト-ヒドロキシビリジノン誘導体

## (57) 【要約】

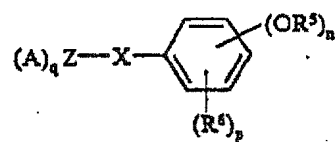
式 (1) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、およびその治療使用 (特に、酸化ストレスを生じる疾患の治療のための使用) : ここで、A は、(A I) または (A I I) である ; ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、独立して、H およびアルキルから選択される ; ここで、X は、O、S、NR<sup>4</sup> または直接結合であり、ここで、R<sup>4</sup> は、H またはアルキルである ; ここで、Z は、1 個 ~ 1 0 個の炭素原子を含有する飽和ヒドロカルビル鎖である ; ここで、q は、1、2 または 3 であり、ここで、もし、q が 2 または 3 なら、各 A は、同一または異なり得る ; ここで、該または各 R<sup>5</sup> は、独立して、H またはアルキルから選択される ; ここで、該または各 R<sup>6</sup> は、独立して、アルキルから選択される ; ここで、n は、1 ~ 5 である ; ここで、p は、0 ~ 4 である ; ここで、n および p の合計は、6 未満である。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩：

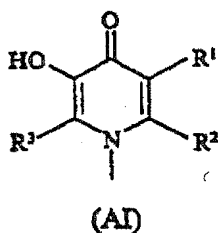
【化1】



(1)

ここで、Aは、

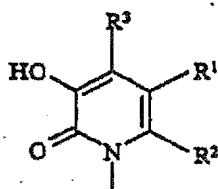
【化2】



(AI)

または

【化3】



(AII)

であり、

ここで、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、独立して、Hおよびアルキルから選択される

；

ここで、Xは、O、S、 $NR^4$  または直接結合であり、ここで、 $R^4$  は、Hまた

はアルキルである；

ここで、Zは、1個～10個の炭素原子を含有する飽和ヒドロカルビル鎖である；

ここで、qは、1、2または3であり、ここで、もし、qが2または3なら、各Aは、同じかまたは異なり得る；

ここで、該または各 $R^5$ は、独立して、Hまたはアルキルから選択されるが、但し、少なくとも1個の $R^5$ は、Hである；

ここで、該または各 $R^6$ は、独立して、アルキルから選択される；

ここで、nは、1～5である；

ここで、pは、0～4である；そして

ここで、nおよびpの合計は、6未満である。

【請求項2】  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  が、独立して、Hおよび非置換アルキルから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 Aが、A Iであり、そして $R^2$  および $R^3$  が、独立して、H、非置換アルキル、 $CH_2OR^7$ 、 $CH_2OCOR^7$ 、 $COOR^7$ 、 $CH_2NHR^7$ 、 $CH_2NHCOR^7$  および $CONHR^7$  から選択され、ここで、 $R^7$  が、Hおよびアルキルから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】  $R^1$  が、Hまたは非置換アルキルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】 Aが、A Iであり、そして $R^1$  および $R^2$  が、Hであり、そして $R^3$  が、非置換アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】  $R^3$  が、メチルである、請求項1、2、3、4または5に記載の化合物。

【請求項7】 Aが、A IIであり、そして $R^1$ 、 $R^2$  および $R^3$  が、独立して、H、非置換アルキル、 $CH_2OR^7$ 、 $CH_2OCOR^7$ 、 $COOR^7$ 、 $CH_2NHR^7$ 、 $CH_2NHCOR^7$  および $CONHR^7$  から選択され、ここで、 $R^7$  が、Hおよびアルキルから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】 Aが、A IIであり、そして $R^1$ 、 $R^2$  および $R^3$  が、Hである、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】  $q = 1$  である、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物

。

【請求項10】  $Z$ が、 $(CH_2)_m$ であり、ここで、 $m$ が、1～10である、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】  $Z$ が、2個～10個の炭素原子を有するヒドロカルビル鎖である、前出のいずれかの請求項に記載の化合物。

【請求項12】  $Z$ が、1個、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有するヒドロカルビル鎖である、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】  $X$ が、O、Sまたは直接結合である、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】  $X$ が、 $NR^4$ であり、そして $R^4$ が、アルキルである、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】  $R^4$ が、 $Z$ として定義された前記鎖上へと環化されている、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】  $R^5$ が、Hおよび $C_{1\sim10}$ アルキルから選択される、前出の請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項17】  $R^5$ が、Hまたはメチルである、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】  $R^6$ が、 $C_{1\sim10}$ アルキルである、前出の請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項19】  $R^6$ が、メチルまたは $t$ -ブチルである、前出の請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項20】  $n$ が、1～3である、前出の請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項21】  $p$ が、2、3または4である、前出の請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項22】  $R^5$ が、 $Z$ として定義された前記鎖上へと環化されている、請求項1～14のいずれかに記載の化合物。

【請求項23】  $R^6$  が、Zとして定義された前記鎖上へと環化されている、請求項1～14のいずれかに記載の化合物。

【請求項24】 Aが、AIであり、 $R^1$  および  $R^2$  が、Hであり、 $R^3$  が、メチルであり、mが、2または3であり、Xが、直接結合であり、 $R^5$  が、Hであり、 $R^6$  が、*t*-ブチルであり、nが、1であり、そしてpが、2である、請求項10に記載の化合物。

【請求項25】 1-(3-(3, 5-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項26】 Aが、AIであり、 $R^1$  および  $R^2$  が、Hであり、 $R^3$  が、メチルであり、mが、3であり、Xが、Oであり、 $R^5$  が、Hであり、 $R^6$  が、メチルであり、nが、2であり、そしてpが、4である、請求項10に記載の化合物。

【請求項27】 1-(2-(2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4, 6, 7-トリメチルベンゾフラン-2-イル)エチル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項28】 治療で使用するための、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項29】 酸化ストレスを生じる疾患を治療するための薬剤の製造における、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項30】 酸化ストレスを生じる疾患を治療する方法であって、このような治療が必要な患者に、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物の有効用量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項31】 前記酸化ストレスが、中枢神経系の酸化損傷である、請求項29または30に記載の使用または方法。

【請求項32】 前記疾患が、急性または慢性神経障害である、請求項29または30に記載の使用または方法。

【請求項33】 前記神経障害が、外傷性脳傷害、脊髄傷害、脳虚血、脳卒中(虚血性または出血性)、くも膜下出血/脳血管攣縮、脳腫瘍、アルツハイマ

一病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、フリードライヒ失調症、運動ニューロン疾患または多発性硬化症である、請求項32に記載の使用または方法。

【請求項34】 薬学的に受容可能な担体または賦形剤と組み合わせて、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、オルト-ヒドロキシピリジノン官能性および酸素化アリール官能性の両方を含有する化合物に関し、これは、鉄をキレート化しかつ反応性酸素種（ROS）を掃気するという二重の性能を有する。特に、本発明は、フェノール性酸化防止部分だけでなく、3-ヒドロキシ-4（1H）-ピリジノンまたは3-ヒドロキシ-2（1H）-ピリジノンの鉄キレート化部分を含有する特定化合物に関する。本発明はまた、このような化合物の合成、このような化合物を含有する医薬品、および酸化ストレス（oxidative stress）（特に、中枢神経系に対する酸化損傷）を生じる状態の処置および予防におけるこのような化合物の使用に関する。

## 【0002】

中枢神経系に対する酸化損傷が関与している状態の特に関連した一例で、本発明の化合物で治療できるものには、脳卒中がある。脳卒中は、主要工業国での死因の第三番目であり、また、永久的な身体障害の最も一般的な原因である（Hunterら、Trends in Pharmacological Sciences, 1995, 16, 123~128）。毎年、米国およびヨーロッパでは、およそ百万人が、急性脳卒中に罹る（Dormanら、CNS Drugs, 1996, 5, 457~474）。これらの患者の25%と35%の間は、最初の3週間以内に死亡し、また、生存者の25%~50%は、残りの生涯にわたって、家族または施設保護に全く依存することになる。脳卒中の発生率は、年齢とともに増加し、10歳ごとに、おおよそ2倍になって、65歳を超える人の30%は、発症している（Babikianら、Cerebrovascular disease in the elderly. In Clinical Neurology of Aging, Albert M. L. および Knoefel J. E. 編, OUP, New York, 1994）。これらの統計から、米国およびヨーロッパでは、0.1~0.2%の年間発生率であり、脳卒中に対する世界的な市場規模は、1995年で、30億ドルと推定され、2005年には、100億ドルに上昇すると見積もられている。



## 【0003】

脳卒中は、脳への血流の遮断または脳からの血液の漏れとして定義されており、結果として、酸素欠乏（虚血）およびそれに引き続いた神経細胞死が起こる。脳卒中は、虚血および出血の2つの種類に分類できる。前者は、全ての脳卒中のおよそ83%を占めており、血栓症（65%）および／または以前に形成された血塊の脱離（塞栓、18%）が原因である。出血性脳卒中は、全ての脳卒中の残りの17%を占めているが、くも膜下出血（7%）および脳出血（10%）に細かく分類できる。

## 【0004】

虚血性動物の脳では、酸化損傷のマーカーが検出されており、また、種々の酸化防止性分子が、虚血性脳卒中モデルにおいて、神経保護性であることが立証されている。このことは、脳虚血が、反応性フリーラジカルの生成を引き起こすという確定的な証拠を提供する。フリーラジカルは、1個またはそれ以上の不対電子を含有していて独立して存在できる化学種として定義されているが、細胞膜脂質、DNAおよびタンパク質に対して非常に破壊的である。細胞成分のこの「酸化変性」は、最終的に細胞機能の損失を引き起こす。この酸化過程の一例には、脂質過酸化（LP）、すなわち、膜流動性を増して、神経細胞死という最終的な結果と共に、正常な膜電位の失効、カルシウム恒常性および膜間情報伝達の乱れを引き起こす過程がある。

## 【0005】

脳の高いエネルギー要求とそれに続く高い割合の酸素消費の組合せは、その限られた内生酸化防止防御（スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）、グルタチオンペルオキシダーゼ（GSPx）、およびカタラーゼ）と共に、脳を、フリーラジカルの攻撃に非常に感受性にする。さらに、神経細胞膜は、多価不飽和脂肪酸に富んでいるが、酸化変性に特に傷つきやすい。フリーラジカルの攻撃に対する脳の脆弱性は、さらに、脳内の比較的に高いレベルの鉄により、悪化する。鉄は、ヒドロキシラジカル（ $\cdot\text{OH}$ ）の生成での基本的な触媒であり（FentonおよびHaber-Weiss Reactions）、全てのフリーラジカルに最も破壊的であることが報告されている（Palmer, C., Metal

s and Oxidative Damage in Neurological Disorders, Connor編, Plenum Press, New York, 1997, 205~236頁)。

【0006】

フリーラジカルへの暴露は、酸素呼吸の自然な結果であり、それに対して、人体は、種々の自然な酸化防止機構を備えている。しかしながら、脳卒中のような病理学的な状態の間に、恒常性機構が壊れ、そしてフリーラジカルの発生と自然な酸化防止防御との間のバランスが変わり、その結果、酸化ストレスの状態となる(Beal M. F., Ann. Neurol., 1995, 31, 119~130; Gerlachら, J. Neurochem., 1994, 63, 793~807)。

【0007】

脳卒中の動物モデルでは、外生酸化防止分子を用いた酸化防止防御を追加することは、組織学的小および行動学的 (behaviourally) の両方で評価されるように、神経保護を生じる(Hall E. H., Metals and Oxidative Damage in Neurological Disorders, 前出, pp 325~339)。さらに、SODを過剰発現する遺伝子組換え動物は、それらの野生型同腹仔よりも、脳虚血に対して耐性が高いことが立証された(Chanら, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1994, 738, 93~103)。

【0008】

鉄キレート剤デフェリプロン(deferiprone) (1, 2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4 (1H)-ピリジノン) もまた、酸化防止性を有することが明らかになっている。例えば、フリーラジカル形成を抑制するためにデフェリプロンを使用することは、Kontochiorghesらにより(Free Rad. Res. Comms., 1986, 2, 115~124)、また、Mostertらにより(Free Rad. Res. Comms., 1987, 3, 379~388) 開示されている。酸化防止剤と共にデフェリプロンを使用することもまた、鎌状赤血球病の処置での使用として、WO 94/03169で

開示されており、また、虚血後心臓傷害の防止での使用として、Antoniusら (Circulation, 1989, 80, 158~164) により、開示されている。デフェリプロンは、最近では、サラセミアメジャーにおいて過負荷になった鉄の潜在的な処置として、臨床試験にかけられており、また、寄生虫感染、貧血およびアルツハイマー病の処置についても、開示されている。

#### 【0009】

脳への酸素窮乏の結果として不適切に活性化または制限されることが知られている多くの細胞系（例えば、グルタミン酸塩受容体、電位依存性イオンチャンネル）がある。この主な結果は、カルシウム恒常性の損失および数個の経路を経由した不適切な酵素活性化がある。フリーラジカルの発生は、脳虚血に続いて不適切に制限された多くの過程に対する通例の生化学的終点である (Dormanら、前出、Hall E. H. 前出; Pattra, J. Pediatric Surg., 1990, 25, 224~227)。それゆえ、これらのプロセスの多くが合流する点での酸化防止分子との干渉である「下流」は、多くの細胞内過程に対する普遍的な適用性のために、戦略的に有効であると考えられている。

#### 【0010】

上記の理論的説明に基づいて、ラジカルおよびキレート鉄を同時に捕捉するように設計された低分子量の分子は、酸化ストレスが関与している状態（特に、脳虚血／脳卒中）の処置に対する新規で科学的に関連した手段である。

#### 【0011】

鉄キレート化および酸化防止というの二重性能を備えた分子の要素を記述している3つの関連した報告がある。第一の報告は、Satoら (Bioconjugate Chem., 1995, 6, 249-54) であり、ポリオキシエチレンを介して共役したCu, Zn-スーパーオキシドジスムターゼおよびデスフェリオキサミンを記述している。この高分子量共役物は、インビトロでの酸化ストレスに対する保護を示すのに使用されなかったばかりか、酸化ストレスのインビボモデルでのその有効性についても、研究されなかった。第二の報告は、Rojanasakulら (Biochim. Biophys. Acta, 1996, 1315 (1), 21-8) であり、トランスフェリン-カタラーゼ共役物を

記述しており、これは、トランスフェリン受容体を介したその細胞への高い摂取の結果として、酸化ストレスからの高い保護を細胞に与えた。この文献は、「肺での病理学的過程の処置に対する・・・共役物」という潜在的な治療使用を示唆している。この高分子量共役物は、酸化ストレスのインビボモデルでの有効性については、研究されなかった。第三の報告は、Tilbrookら(WO 98 25905)であり、アルツハイマー病および関連した神経変性病の処置に対して、還元性-SH基を含む基に連結した鉄キレート剤単位を含有する化合物を請求している。これらの化合物は、酸化ストレスのインビボモデルでの有効性について、研究されなかった。

#### 【0012】

現在では、2つの認められた処置形態だけが、脳卒中患者に利用できる。第一のものであるAlteplase (登録商標) (組換え組織プラスミノゲン活性剤、rTPA) は、脳血栓症に対してのみ適切な血塊破砕剤 (clot busting drug) である。しかしながら、治療的な血栓崩壊は、a) 全身的な出血、b) 脳内出血、c) 二次的な梗塞形成を生じる部分的に消化された血塊の遠位塞栓病、およびd) 再灌流傷害の次の脳浮腫により、複雑にされ得る。従って、Alteplaseを投与する前に、患者のコンピュータ断層撮影(CT)法により、出血性脳卒中の可能性を除外する必要がある。第二の認められた処置は、頸動脈内膜切除であり、頸動脈から障害物を取り除く外科的処置である。しかしながら、両方の処置は、最初の傷害を悪化させ複雑にする可能性があり、また、どちらの処置も、神経保護性でもなく、全ての種類の脳卒中に普遍的でもない。第三の処置は、酸化防止イデベノンであり、日本において、脳卒中の処置について認可されている。従って、脳卒中の処置のための有効な神経保護性化合物に対して、多大な満たされていない医学的要求が存在する。

#### 【0013】

本発明の目的は、脳卒中の処置に使用されている現在の療法とは異なり、再灌流傷害が原因の損傷に対して保護する神経保護性の化合物を提供することにある。このような化合物は、潜在的に、全ての種類の脳卒中に有用である。本発明のさらなる他の目的は、一般に酸化ストレス(特に、中枢神経系に対する酸化損傷

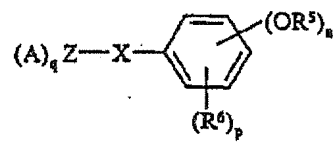
) の処置で使用され得る化合物を提供することにある。

【0014】

本発明によれば、式(1)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供される：

【0015】

【化4】

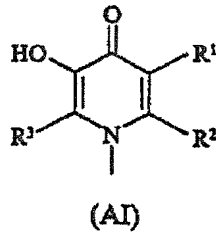


(1)

ここで、Aは、

【0016】

【化5】

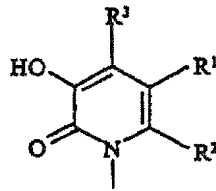


(Al)

または

【0017】

【化6】



(AII)

であり、

ここで、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、独立して、H およびアルキルから選択される；

ここで、X は、O、S、 $NR^4$  または直接結合であり、ここで、 $R^4$  は、H またはアルキルである；

ここで、Z は、1 個～10 個の炭素原子を含有する飽和ヒドロカルビル鎖である；

ここで、q は、1、2 または 3 であり、ここで、もし、q が 2 または 3 なら、各 A は、同一または異なり得る；

ここで、上記または各  $R^5$  は、独立して、H またはアルキルから選択される；

ここで、上記または各  $R^6$  は、独立して、アルキルから選択される；

ここで、n は、1～5 である；

ここで、p は、0～4 である；および

ここで、n および p の合計は、6 未満である。

#### 【0018】

酸化防止活性および鉄キレート化活性を組み合わせた本発明の化合物は、酸化ストレス（特に、中枢神経系に対する酸化損傷）を処置するのに使用できることが発見された。

#### 【0019】

さらに、本発明の化合物は、驚くべきことに、特に、低濃度で、別個のヒドロキシピリドン鉄キレート化合物およびフェノール性酸化防止化合物の同時使用よりもインビトロで有効であることが発見された。

#### 【0020】

本明細書中で使用する「アルキル」との用語は、分枝したまたは分枝していない環式または非環式の飽和または不飽和（例えば、アルケニルまたはアルキニル）ヒドロカルビルラジカルを意味する。環式である場合、このアルキル基は、好ましくは、 $C_3 \sim C_{12}$ 、より好ましくは、 $C_5 \sim C_{10}$ 、さらに好ましくは、 $C_5 \sim C_7$ である。非環式である場合、このアルキル基は、好ましくは、 $C_1 \sim C_{10}$ 、より好ましくは、 $C_1 \sim C_6$ 、さらに好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチルおよびイソペンチルである。

#### 【0021】

これらのアルキル基は、置換されていても良く、置換されていなくても良い。置換されている場合、一般に、1個～3個の置換基が存在する。置換基は、以下のような炭素含有基：

アルキル、

アリール、

アリールアルキル（例えば、置換および非置換フェニル、置換および非置換ベンジル）；

以下のようなハロゲン原子およびハロゲン含有基：

ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）；

以下のような酸素含有基：

アルコール（例えば、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール（ヒドロキシ）アルキル）、

エーテル（例えば、アルコキシ、アルコキシアルキル、ポリ（アルコキシアルキル）、アリールオキシアルキル）、

ケトン（例えば、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニルアルキル）、

酸（例えば、カルボキシ、カルボキシアルキル）、

エステルのような酸誘導体（例えば、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキル）、および

アミド（例えば、アミノカルボニル、モノーまたはジアルキルアミノカルボニル）

ル、アミノカルボニルアルキル、モノーまたはジアルキルアミノカルボニルアルキル、アリアルアミノカルボニル) ; および

以下のような窒素含有基 :

アミン (例えば、アミノ、モノーまたはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノーまたはジアルキルアミノアルキル) 、を含み得る。

#### 【0022】

本明細書中で使用する「アルコキシ」との用語は、アルキル- $O$ -を意味する。アルコキシ置換基またはアルコキシ含有置換基は、1個以上のアルキル基で置換され得る。

#### 【0023】

本明細書中で使用する「ハロゲン」との用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素ラジカル、好ましくは、フッ素または塩素ラジカルを意味する。

#### 【0024】

好ましい実施態様では、これらのアルキル基は、非置換であるか、または以下から選択される基で水素原子を置換することにより、置換されているか、いずれかである :  $OR^7$ 、 $OCOR^7$ 、 $COOR^7$ 、 $NHR^7$ 、 $NHCOR^7$  および  $CONHR^7$  であり、ここで、 $R^7$  は、 $H$  またはアルキルである。

#### 【0025】

本明細書中で使用する「薬学的に受容可能な塩」との用語は、式(1)の化合物の任意の薬学的に受容可能な塩を意味する。塩は、薬学的に受容可能な非毒性の酸および塩基 (無機および有機の酸および塩基を含めて) から調製され得る。このような酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ジクロロ酢酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモン酸 (pamoic acid)、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、シュウ酸、 $p$ -トルエンスルホン酸などが挙げられる。塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸およびメタンスルホン酸は、特に好ましく、メタンスルホン酸塩が最も好ましい。受け入れ可能な塩基性塩には、アルカリ金属 (例えば、ナトリウム、カリウム)



塩、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネシウム）塩およびアルミニウム塩が挙げられる。

#### 【0026】

本発明によれば、上記または各Aは、独立して、鎖の任意の炭素原子にて、鎖Zに結合され得る。

#### 【0027】

本発明によれば、AがA I のとき、好ましくは、 $R^2$  および  $R^3$  は、独立して、H、非置換アルキル、 $CH_2OR^7$ 、 $CH_2OCOR^7$ 、 $COOR^7$ 、 $CH_2NHR^7$ 、 $CH_2NHCOR^7$  および  $CONHR^7$  から選択され、ここで、 $R^7$  は、Hまたはアルキルである。好ましくは、 $R^1$  は、Hおよび非置換アルキルから選択される。より好ましくは、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、独立して、Hおよび非置換アルキルから選択される。さらに好ましくは、 $R^1$  および  $R^2$  は、Hであり、そして  $R^3$  は、非置換アルキルである。 $R^3$  がメチルであるのは、さらに好ましい。

#### 【0028】

本発明によれば、AがA I I のとき、好ましくは、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、独立して、H、非置換アルキル、 $CH_2OR^7$ 、 $CH_2OCOR^7$ 、 $COOR^7$ 、 $CH_2NHR^7$ 、 $CH_2NHCOR^7$  および  $CONHR^7$  から選択され、ここで、 $R^7$  は、Hまたはアルキルである。好ましくは、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、独立して、Hおよび非置換アルキルから選択される。より好ましくは、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、Hである。

#### 【0029】

好ましくは、本発明は、AがA I である化合物を提供する。

#### 【0030】

好ましくは、本発明は、 $q = 1$  である化合物を提供する。

#### 【0031】

好ましくは、本発明は、Zが $(CH_2)_m$ であり、ここで、mが1～10である化合物を提供する。

#### 【0032】

好ましい実施態様では、本発明は、Zが、2個～10個の炭素原子、好ましく

は、2個～6個の炭素原子、より好ましくは、2個、3個または4個の炭素原子を有するヒドロカルビル鎖である化合物を提供する。

【0033】

代替的な好ましい実施態様では、本発明は、Zが、1個～6個の炭素原子、好ましくは、2個～6個の炭素原子、より好ましくは、2個、3個または4個の炭素原子を有するヒドロカルビル鎖である化合物を提供する。

【0034】

本発明によれば、不飽和ヒドロカルビル鎖Zは、分岐していても良く、あるいは分岐していなくても良く、必要に応じて、1個以上のアルキル基により置換され得、そして環式であり得る。

【0035】

ヒドロカルビル鎖Zを記述するために本明細書中で使用する「環式」との用語は、Zが、3個～10個の炭素原子、好ましくは、5個、6個または7個の炭素原子の環式ヒドロカルビル基を含有し得ること；またはZへの $R^5$ または $R^6$ の環化の結果として環式基が存在していること；またはここで、Xが $NR^4$ であり、そして $R^4$ がアルキルのとき、Zへの $R^4$ の環化の結果として環式基が存在していることのいずれかを意味する。Zへの $R^4$ 、 $R^5$ または $R^6$ の環化の結果として形成される環式基は、五員環、六員環または七員環であるのが、好ましい。

【0036】

好ましくは、Zは、分岐していないヒドロカルビル鎖である。

【0037】

好ましくは、本発明は、XがO、Sまたは直接結合であり、さらに好ましくは、XがOまたは直接結合である化合物を提供する。

【0038】

本発明によれば、Xが $NR^4$ である場合、 $R^4$ は、好ましくは、アルキルである。

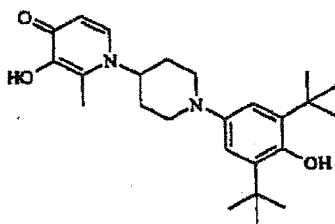
【0039】

本発明の1実施態様では、Xが $NR^4$ であり、そして $R^4$ がアルキルである場合、 $R^4$ は、Zとして定義される鎖へと環化され得る。 $R^4$ が、Zとして定義される

鎖へと環化される式(1)の化合物の一例には、以下がある：

【0040】

【化7】



本発明によれば、 $R^5$  は、好ましくは、Hおよび $C_1 \sim_{10}$  アルキルから選択される。 $R^5$  が $C_1 \sim_{10}$  アルキルの場合、 $R^5$  は、好ましくは、メチルである。最も好ましくは、 $R^5$  は、Hである。少なくとも1個の $R^5$  がHであるのが好ましい。

【0041】

好ましくは、本発明は、 $n$ が、1～3であり、さらに好ましくは、 $n$ が、1または2である化合物を提供する。

【0042】

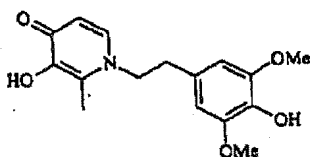
本発明によれば、 $R^5$  がHのとき、好ましくは、 $OR^5$  は、この環にて、Xに関して、オルト位置またはパラ位置に位置している。さらに好ましくは、 $OR^5$  は、Xに関して、パラ位置に位置している。

【0043】

本発明によれば、 $n$ が1より大きいとき、 $OR^5$  基は、例えば、次式の化合物を提供するために、互いに対してオルトに位置しているのが好ましい：

【0044】

【化8】



本発明によれば、上記または各 $R^6$ は、好ましくは、独立して、 $C_1 \sim 10$ アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、最も好ましくは、メチル、イソプロピルまたはt-ブチルから選択される。

【0045】

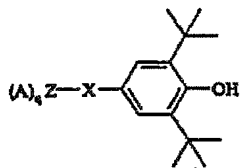
好ましくは、本発明は、 $p$ が2、3または4である化合物を提供する。

【0046】

本発明によれば、 $p$ が1または2のとき、 $R^6$ により表わされるアルキル基は、好ましくは、例えば、次式の化合物を提供するために、好ましくは、 $X$ に関して、この環のメタ位置で、 $OR^5$ に対してオルトに位置づけられる：

【0047】

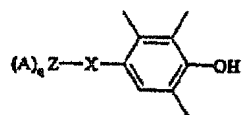
【化9】



本発明によれば、 $p$ が3のとき、 $R^6$ により表わされるアルキル基は、好ましくは、例えば、3個の $R^6$ がメチルである場合、次式の化合物を提供するように位置づけられる：

【0048】

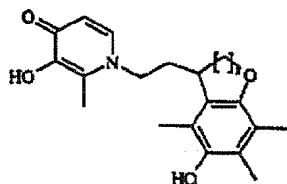
【化10】



本発明の1実施態様では、 $R^5$  または  $R^6$  は、Zとして定義される鎖へと環化されて、環を形成できる。 $R^5$  が、Zとして定義される鎖へと環化され、ここで、Xが直接結合である式(1)の化合物の一例には、以下がある：

【0049】

【化11】



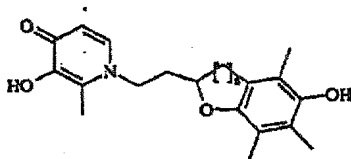
ここで、sは、1または2である。

【0050】

$R^6$  が、Zとして定義される鎖へと環化され、ここで、X=Oである式(1)の化合物の一例には、以下がある：

【0051】

【化12】



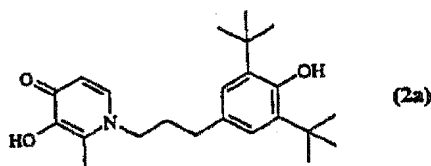
ここで、sは、1または2である。

【0052】

好ましい実施態様では、式(1)の化合物では、Aは、AIであり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、Hであり、R<sup>3</sup>は、メチルであり、mは、2または3であり、Xは、直接結合であり、R<sup>5</sup>は、Hであり、R<sup>6</sup>は、t-ブチルであり、nは、1であり、そしてpは、2である。より好ましい実施態様では、式(1)の化合物は、1-(3-(3,5-ジ-第三級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノン(2a)である：

【0053】

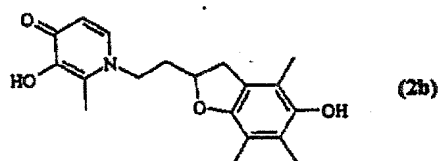
【化13】



さらに好ましい実施態様では、式(1)の化合物では、Aは、AIであり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、Hであり、R<sup>3</sup>は、メチルであり、mは、3であり、Xは、Oであり、R<sup>5</sup>は、Hであり、R<sup>6</sup>は、メチルであり、nは、2であり、そしてpは、4である。より好ましい実施態様では、式(1)の化合物は、1-(2-(2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4,6,7-トリメチルベンゾフラン-2-イル)エチル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノン(2b)である：

【0054】

【化14】



本発明のさらなる局面によれば、本発明の化合物を調製する方法が提供される。本発明の化合物は、標準的な合成化学反応を用いて、調製され得る。

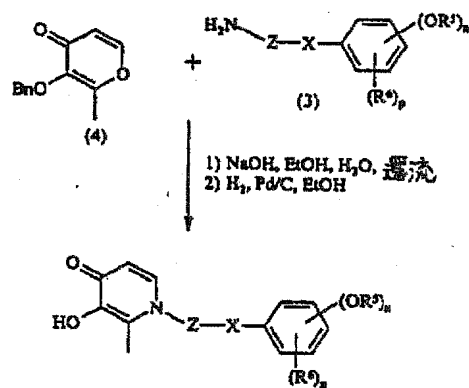
#### 【0055】

$q = 1$  であり A が 3-ヒドロキシー-4-(1H)-ピリジノン部分である化合物を合成する一般的な方法は、反応図式1で図示されているように、各個の酸化防止剤単位の第一級アミン(3)を3-ベンジルオキシ-2-メチル-4-ピロン(4)で縮合することに続いて、そのベンジル保護基を除去することを包含する。(簡単な第一級アミンを用いた(4)の縮合については、Dobbinsら、J. Med. Chem., 1993, 36, 2448~2458を参照のこと)。

#### 【0056】

#### 【化15】

反応図式1



各個の酸化防止剤の第一級アミン(3)は、標準的な合成化学反応を用いて、調製できる。この酸化防止剤単位の一OH基は、必要に応じて、合成操作中にて

、（例えば、ベンジルエーテルとして）保護できる。この酸化防止剤単位の一OHを暴露するための脱保護は、この手順の最後の工程にて、このヒドロキシピリドン単位の本ジル保護基の除去と同時に、行うことができる。

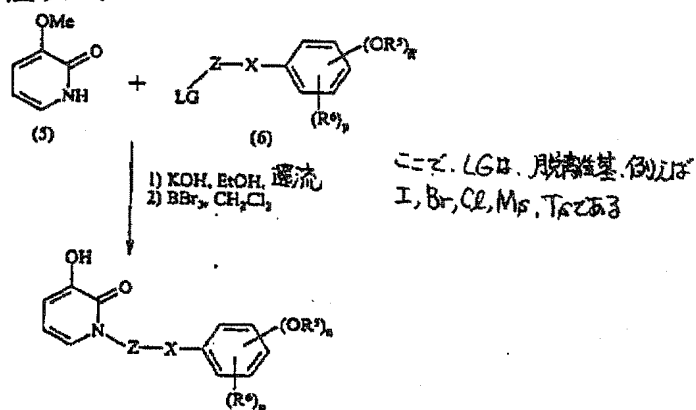
【0057】

q = 1でありAが3-ヒドロキシー-2-(1H)-ピリジノン部分である化合物を合成する一般的な方法は、反応図式2で図示されているように、3-メトキシ-2-(1H)-ピリジノン(5)を、各個の酸化防止剤単位のアロゲン化物(6)(または、この酸化防止剤単位の代替的な求電子性アルキル化誘導体(例えば、メシレートまたはトシレート))でN-アルキル化することに続いて、そのメチル保護基を除去することを包含する。(簡単なヨウ化アルキルを用いた(5)のアルキル化については、Ellisら、J. Med. Chem., 1996, 39, 3659~3670を参照のこと)。

【0058】

【化16】

反応図式2



この酸化防止剤の第一級ハロゲン化物(メシレートおよびトシレート)(6)は、標準的な合成化学反応を用いて、調製できる。この酸化防止剤単位の一OHは、必要に応じて、合成操作中にて、(例えば、ベンジルエーテルとして)保護できる。この酸化防止剤単位の一OHを暴露するための脱保護は、この手順の最後の工程にて、このヒドロキシピリドン単位のメチル保護基の除去と同時に、行



うことができる。

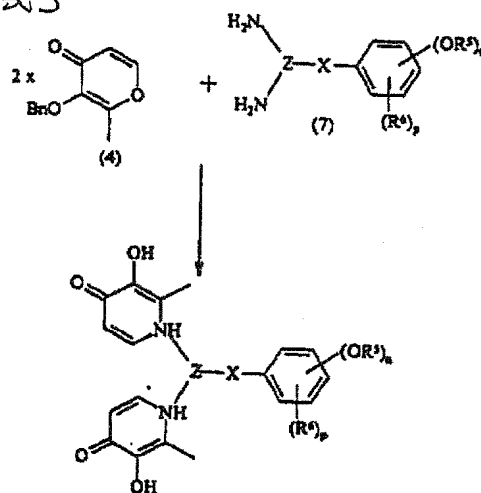
【0059】

1個より多いヒドロキシーピリドンF eーキレート化単位を含有する本発明の化合物（ここで、 $q = 2$ または3である）は、反応図式3で図示されているように、（塩基、例えば、MeOH：水の溶液中のNaOHの存在下にて）各個の酸化防止剤単位のビスー第一級アミン（7）を2当量の3ーベンジルオキシー2ーメチルー4ーピロン（4）で縮合することについて、そのベンジル保護基を（例えば、 $H_2$ およびPd/Cで）除去することにより、調製され得る。（（4）と1, 6ージアミノヘキサンとの反応については、Orvigら、Can. J. Chem., 1988, 66, 123~131を参照のこと）。

【0060】

【化17】

反応図式3



このビスー第一級アミン（7）は、標準的な合成化学反応を用いて、調製され得る。

【0061】

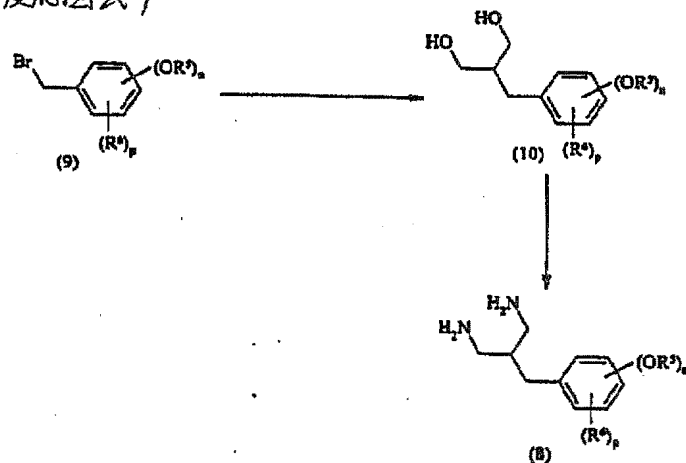
反応図式4は、ビスー第一級アミン（8）の調製方法を図示している。このような化合物は、本明細書中で実施例11として例示している型の化合物の合成での中間体である。それゆえ、ビスー第一級アミン（8）は、臭化物（9）から、

(適切な塩基、例えば、 $\text{NaH}$ の存在下にて)、マロン酸ジメチルと反応させて、そのジメチルエステルを生成することに続いて、(例えば、 $\text{BH}_3$ 、 $\text{Me}_2\text{S}$ を用いて)還元してジオール(10)を生成することにより、調製され得る。ジオール(10)は、次いで、(メタンスルホニルクロライドおよび適切な塩基、例えば、トリエチルアミンを用いて)そのジメシレートに転化し、アジ化ナトリウムと反応させ、そして(例えば、 $\text{H}_2$ および $\text{Pd/C}$ を用いて)還元して、ビスー第一級アミン(8)が生成され得る(Palmerら、J. Med. Chem., 1990, 33, 3008~3014)。

【0062】

【化18】

反応図式4

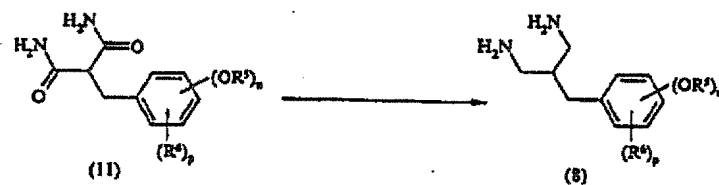


その代わりに、ビスー第一級アミン(8)は、反応図式5で図示されているように、(例えば、水素化アルミニウムリチウムまたはボランを用いて)還元することにより、ビスージアミド(11)から調製され得る。

【0063】

【化19】

反応図式5

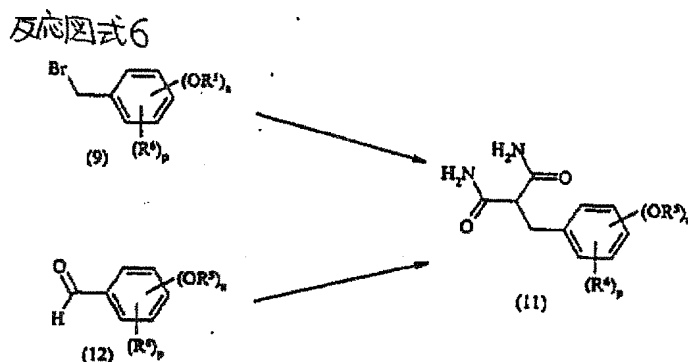


ビスアミド (11) は、標準的な合成化学反応手順を用いて、調製され得る。例えば、ビスジアミド (11) は、臭化ベンジル (9) から、適切な塩基 (例えば、アンモニア水中の  $\text{NaOH}$ ) の存在下にて、マロンアミドと反応させることにより (Asami ら、Sci. Rep. Res. Inst., 1957, 335~337) ; またはその代わりに、適切な塩基 (例えば、DMF 中の  $\text{NaH}$ ) の存在下にて、マロン酸ジエチルと反応させて、そのジエステルを生成することについて、(例えば、アンモニアを用いて) ジアミド化することにより、調製され得る。その代わりに、ビスジアミド (11) は、ベンズアルデヒド (12) から、適切な塩基 (例えば、EtOH 中のピペリジン) の存在下にて、マロン酸ジエチルと反応させて、そのジエステルオレフィンを生成することについて、(例えば、 $\text{H}_2$  および  $\text{Pd/C}$  を用いて) このオレフィンを還元し、最後に、(例えば、EtOH 中のアンモニアを用いて) ジアミド化することにより (Sekiya ら、Chem. Pharm. Bull., 1964, 12, 674~677) ; または適切な塩基 (例えば、EtOH 中のピペリジン) の存在下にて、マロンニトリルと反応させて、そのジニトリルオレフィンを生成すること (Gazit ら、J. Med. Chem., 1989, 32, 2344; Katsumi ら、Chem. Pharm. Bull., 1986, 34, 1619~1627) に続いて、(例えば、ギ酸 (Nanjo, Chem. Pharm. Bull., 1977, 25, 2396) ; または水素化トリエチル錫 (Sommer ら、Justus Liebigs Ann. Chem., 1968, 11~23) を用いて) このオレフィンを還元し、最後に、(例えば、硫酸水溶液を用いて

）加水分解することにより、調製され得る。反応図式6は、ビスージアミド（11）のこれらの調製方法を図示している。

【0064】

【化20】

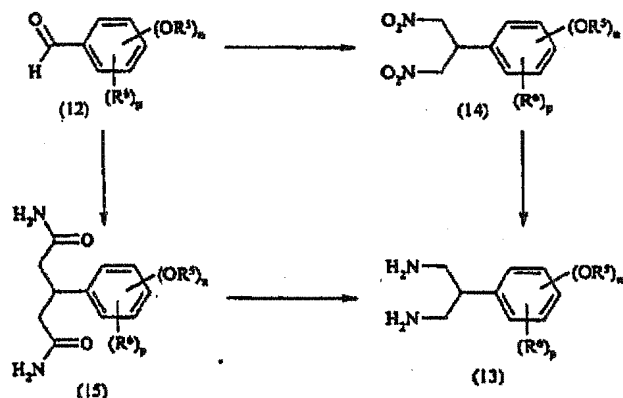


反応図式7は、ビスー第一級アミン（13）の調製方法を図示している。このような化合物は、本明細書中で実施例12として例示している型の化合物の合成での中間体である。それゆえ、ビスー第一級アミン（13）は、アルデヒド（12）から、（例えば、触媒ブチルアミンを用いて）適切な塩基の存在下にて、ニトロメタンと反応させて、ジニトロ化合物（14）を生成すること（Casselら、Rev. Latinoam. Quim. 1988, 19, 25-8）に続いて、（例えば、水素化リチウムアルミニウム、または $H_2$ およびPd/C、または $H_2$ およびラネーニッケルで）還元することにより、調製され得る。その代わりに、ビスー第一級アミン（13）は、アルデヒド（12）から、（例えば、トルエン中のピリジンおよび酢酸ナトリウムを用いて）適切な塩基の存在下にて、シアノ酢酸と反応させて、そのジニトリルを生成すること（Erionら、J. Med. Chem., 1993, 36, 3771-3783）に続いて、（例えば、硫酸水溶液を用いて）加水分解して、ビスーアミド（15）を生成し、最後に、（例えば、NaOHおよび臭素を用いて）ホフマン転位して、ビスー第一級アミン（13）を生成することにより（Weinhardtら、J. Med. Chem., 1985, 28, 694-698）、調製され得る。

【0065】

## 【化21】

反応図式7

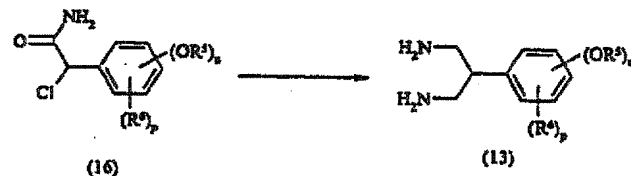


さらなる代替的な方法として、ビスー第一級アミン (13) は、反応図式8で図示されているように、クロロアミド (16) から、(DMFのような適切な溶媒中にて) シアン化ナトリウムと反応させることに続いて、(例えば、水素化リチウムアルミニウムを用いて) 還元することにより (Jahnら、Can. J. Chem., 1988, 66, 123~131)、調製され得る。

## 【0066】

## 【化22】

反応図式8



本発明の化合物は、1個以上の非対称炭素原子を含有し得、その結果、これらの化合物は、異なる立体異性形状で存在する。これらの化合物は、例えば、ラセミ化合物または光学活性形状であり得る。これらの光学活性形状は、これらのラセミ化合物の分割により、または不斉合成により、得ることができる。

## 【0067】

本発明の化合物はまた、プロドラッグ形状で調製され得、ここで、その好まし

い化合物の遊離-OH基の一部または全部は、適切な基（この基は、例えば、アルキル、アリール、ホスフェート、糖、アミン、グリコール、スルホネートまたは酸官能性を含有し得る）で（例えば、エステル結合、アミド結合またはホスフェート結合を介して）誘導体化されるが、この基は、投与後または所望の生体環境に晒したときのある時点で、（例えば、加水分解により）除去／開裂して、この好ましい化合物を暴露する程度に不安定である。

#### 【0068】

それらの効力をさらに高めるために、本発明の化合物はまた、非共有結合的に結合した追加成分（例えば、デキストランまたはシクロデキストリン）を含有し得、これらは、安定性および分散を助け、その活性成分の代謝を低下させる。

#### 【0069】

本発明のさらなる局面によれば、治療で使用するための本発明の化合物が提供される。

#### 【0070】

本発明のさらなる局面によれば、酸化ストレス（特に、中枢神経系の酸化損傷）を生じる状態を処置するための薬剤の製造における、本発明の化合物の使用が提供される。

#### 【0071】

本明細書中で使用する「処置」との用語は、予防を包含する。

#### 【0072】

本発明の化合物で処置できる酸化ストレスを生じる病気、疾患および治療／処置には、以下が挙げられる：老化；急性間欠性ポルフィリン症；アドリアマイシン誘発心筋症；AIDS痴呆およびHIV-1誘発神経毒性；アルツハイマー病；アテローム性動脈硬化症；カテラクト（cataract）；脳虚血；脳性麻痺；脳腫瘍；化学療法誘発器官損傷；シスプラチン誘発腎毒性；冠状動脈バイパス手術；糖尿病性神経障害；ダウン症候群；溺水；癲癇および外傷後癲癇；フリードリッヒ失調症；前頭側頭骨の痴呆；緑内障；糸球体症；血色素症；血液透析；溶血；溶血性尿毒症症候群（ワイル病）；出血性脳卒中；心臓発作および再灌流傷害；ハンティングトン病；レーヴィ小体病；間欠性跛行；虚血性脳卒中；炎

症性腸疾患；黄斑変性症；マラリア；メタノール誘発毒性；髄膜炎（無菌性および結核性）；運動ニューロン疾患；多発性硬化症；多系統萎縮症；心筋虚血；新形成；パーキンソン病；周産期窒息；ピック病；進行性核上性麻痺；放射性療法誘発器官損傷；血管形成術後再狭窄；網膜症；老人性痴呆症；精神分裂症；敗血症；敗血症性ショック；海綿状脳症；くも膜下出血／脳血管攣縮、硬膜下血腫；外科的外傷（脳神経外科を含めて）；サラセミア；一過性脳虚血発作（T I A）；外傷性脳傷害（T B I）；外傷性脊髄傷害；移植；血管痴呆；ウイルス性髄膜炎；およびウイルス性脳炎。

#### 【0073】

さらに、本発明の化合物はまた、他の処置の効果を増強するのに（例えば、脳誘発神経成長因子の神経保護効果を増強するのに）、使用され得る。

#### 【0074】

本発明は、特に、中枢神経系の酸化損傷を誘発する状態に向けられており、これらは、急性および慢性神経障害（例えば、外傷性脳傷害、脊髄傷害、脳虚血、脳卒中（虚血性または出血性）、くも膜下出血／脳血管攣縮、脳腫瘍、アルツハイマー病、ハンティングトン病、パーキンソン病、フリードリッヒ失調症、運動ニューロン疾患および多発性硬化症）が挙げられる。

#### 【0075】

本発明は、さらに、酸化ストレス（特に、中枢神経系の酸化損傷）を生じる状態を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置が必要な患者に、本発明の化合物の有効用量を投与することを包含する。

#### 【0076】

本発明は、さらに、薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤と組み合わせて、本発明の化合物を含有する薬学的組成物およびこのような組成物を製造する方法（これは、本発明の化合物を薬学的に受容可能な担体または賦形剤と組み合わせることを包含する）を提供する。

#### 【0077】

本発明の化合物は、経口使用に適切な形状（例えば、錠剤、カプセル、顆粒粉末、水性または油性の溶液、懸濁液または乳濁液）；経粘膜使用および経皮使用

を含めた局所使用に適切な形状（例えば、クリーム、軟膏、ゲル、水性または油性の溶液または懸濁液、軟膏剤、パッチまたは硬膏剤）；鼻内使用に適切な形状（例えば、嗅剤、経鼻噴霧または点鼻薬）；腔内または直腸内使用に適切な形状（例えば、座剤）；吸入による投与に適切な形状（例えば、細かく分割した粉末または液状エアロゾル）；舌下または口内使用に適切な形状（例えば、錠剤またはカプセル）；または非経口使用（静脈内、皮下、筋肉内、血管内、くも膜下腔内または注入）に適切な形状（例えば、無菌の水性または油性の溶液または懸濁液）で投与され得る。一般に、上記組成物は、薬学の当業者に周知の標準的な方法を用いて、従来の賦形剤を用いる従来の方法で調製され得る。好ましくは、この化合物は、アルツハイマー病およびパーキンソン病のような慢性疾患に対して、経口的に、また、脳卒中およびTBIのような急性疾患に対して、静脈内で投与され得る。

#### 【0078】

経口投与には、本発明の化合物は、一般に、錠剤またはカプセルの形状で、あるいは水性の溶液または懸濁液として、提供される。

#### 【0079】

経口使用用の錠剤は、薬学的に受容可能な賦形剤（例えば、不活性希釈剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、甘味料、芳香剤、着色剤および防腐剤）と混合した活性成分を含有し得る。適切な不活性希釈剤には、炭酸ナトリウムおよび炭酸カルシウム、リン酸ナトリウムおよびリン酸カルシウム、シクロデキストリン、およびラクトースが挙げられるのに対して、コーンスターチおよびアルギン酸は、適切な崩壊剤である。結合剤には、デンプンおよびゼラチンが挙げられ得るのに対して、この潤滑剤は、もし、存在するなら、一般に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。もし、望ましいなら、これらの錠剤は、消化管での吸収を遅らせるために、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのような物質で被覆され得る。

#### 【0080】

経口使用用のカプセルには、硬質ゼラチンカプセル（ここで、この活性成分は、固形希釈剤と混合されている）、および軟質ゼラチン（ここで、この活性成分



は、水またはオイル（例えば、落花生油、液状パラフィンまたはオリーブ油）と混合されている）が挙げられる。

#### 【0081】

筋肉内使用、腹腔内使用、皮下使用および静脈内使用には、本発明の化合物は、一般に、無菌で水性の溶液または懸濁液で提供され、適切なpHおよび等張性に緩衝化される。適切な水性ビヒクルには、リンゲル液および等張性塩化ナトリウムが挙げられる。本発明による水性懸濁液は、懸濁剤（例えば、セルロース誘導体、脂質、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、シクロデキストリン、トラガcantガム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、N，N-ジメチルアセトアミド、クレモフォア（cremophors）、ポリソルベート、リポソーム）および湿潤剤（例えば、レシチン）を含有し得る。1-（3-（3，5-ジ-第三級ブチル-4-ヒドロキシフェニル）プロピル）-3-ヒドロキシ-2-メチル-4（1H）-ピリジノン（2a）は、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに、特に溶解性であることが分かった。水性懸濁液に適切な防腐剤には、p-ヒドロキシ安息香酸エチルおよびp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピルが挙げられる。

#### 【0082】

使用する投薬量レベルは、使用する化合物、患者が示す症状の重症度および患者の体重に依存して、極めて広範囲にわたって変わりうることが分かる。

#### 【0083】

本発明は、今ここで、以下の実施例および図面を参照して、詳細に記述する。本発明は、例としてのみ記述され、本発明の範囲を逸脱することなく、詳細の変更を行い得ることが分かる。

#### 【0084】

（実験）

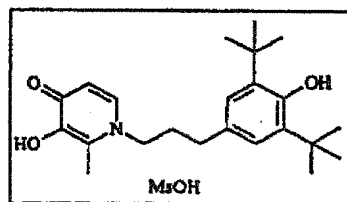
（合成実施例）

（実施例1）

1-（3-（3，5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル）プロピル）-3-ヒドロキシ-2-メチル-4（1H）-ピリジノンメシレート

【0085】

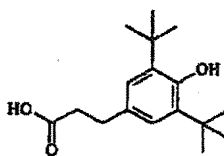
【化23】



3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸

【0086】

【化24】



EtOH (250ml) 中の3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ  
ケイ皮酸 (10 g、36.2 mmol) を、50 psi で、3 時間にわたって、  
10% Pd/C (1.0 g) で水素化した。この溶液を濾過し真空中で濃縮して  
、オイルとして、本質的に純粋な生成物 (9.89 g、98%) を得た：

【0087】

【数1】

IR  $\nu_{\max}$

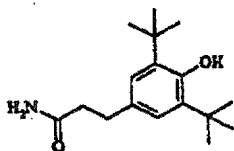
( $\text{cm}^{-1}$ ) 3628, 2698, 2615, 1706, 1234, 1217, 1143,  $\delta_{\text{H}}$  876; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  
CDCl<sub>3</sub>) 1.43 (18H, s), 2.66 (2H, t,  $J$  7.7 Hz), 2.89 (2H, t,  $J$  7.7 Hz), 5.09 (1H, s),  $\delta_{\text{C}}$  7.01  
(2H, s).

3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパンア

ミド

【0088】

【化25】



塩化チオニル (34 mL、466 mmol) および DMF (約 1 mL) を、室温で、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (175 mL) およびトルエン (350 mL) 中の 3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロパン酸 (29.5 g、106 mmol) に滴下し、2 時間攪拌し、真空中で濃縮し、THF (200 mL) に取り、 $\text{NH}_4\text{OH}$  (350 mL) で処理し、そして  $0^\circ\text{C}$  で 15 分間攪拌した。その揮発性物質を真空中で除去し、得られた水性残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、そして真空中で濃縮して、オイルとして、本質的に純粋な生成物 (28.6 g、97%) を得た：

【0089】

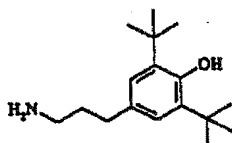
【数2】

IR  $\nu_{\text{max}}$  (液膜)  $/\text{cm}^{-1}$  3620, 3397, 3201, 1653, 1235, 1164, 1120, 656; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.43 (18H, s), 2.51 (2H, t,  $J$  7.7 Hz), 2.89 (2H, t,  $J$  7.7 Hz), 5.09 (1H, s), 5.43 (1H, br s), 5.67 (1H, br s), 7.01 (2H, s).

3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロピルアミン

【0090】

【化26】



Et<sub>2</sub>O中の1.0-M LiAlH<sub>4</sub> (135 mL、135 mmol) を、0℃で、5分間にわたって、Et<sub>2</sub>O (500 mL) 中の3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロパンアミドに添加した。室温で2.5時間後、Et<sub>2</sub>O中の1.0-M LiAlH<sub>4</sub> (40 mL、40 mmol) を添加し、この反応物を5.5時間還流し、次いで、冷却させた。水 (6.6 mL)、1.0-M NaOH (20 mL)、水 (6.6 mL) およびNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を順次添加し、この混合物を室温で攪拌した。その沈殿物を濾過により除去し、その濾液を、真空中で濃縮し、そしてクロマトグラフィー [SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (95:5)] により精製して、不純物を含む画分 (8.5 g) + 白色固形物としての純粋生成物 (9.1 g、45%) を得た:

【0091】

【数3】

mp 110-113 °C; IR ν<sub>max</sub> (薄膜/cm<sup>-1</sup>) 3641, 3356, 3293, 1591, 1233, 1121, 1056 KBr; 890; NMR δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.43 (18H, s), 1.81 (2H, t, J 7.5 Hz), 2.57 (2H, t, J 7.5 Hz), 2.80 (2H, t, J 7.5 Hz), 3.0 (2H, br s), 5.0 (1H, br s), 6.97 (2H, s); C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO・0.5H<sub>2</sub>Oの分析値: C, 74.95; H, 11.10; N, 5.14 実験値: C, 74.85; H, 10.70; N, 4.63.

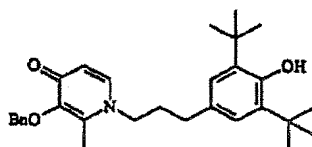
上記化合物の調製はまた、US-3748347で記述されており、その開示内容は、本明細書中で参考として援用されている。

【0092】

3-ベンジルオキシ-1-(3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロピル)-2-メチル-4(1H)-ピリジノン

【0093】

【化27】



EtOH (50 mL) および水 (30 mL) 中の 3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロピルアミン (4.13 g、15.7 mmol)、3-ベンジルオキシ-2-メチル-4-ピロン [Harris, R. L. N., Aust, J. Chem., (1976), 29, 1329~1334] (3.39 g、15.7 mmol) および 5.0-M NaOH (6.3 mL、31.4 mmol) を、4.5 時間還流した。この反応物を冷却し、1.0-M HCl で pH 3~4 に調節し、真空中で濃縮し、CHCl<sub>3</sub> で抽出し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮し、そしてクロマトグラフィー [SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (95:5)] により精製して、不純物を含む画分 (1.1 g) + 明るい褐色の結晶としての純粋生成物 (2.9 g、40%) を得た:

【0094】

【数4】

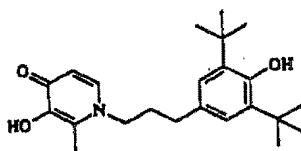
mp 50-55 °C; IR  $\nu_{max}$

( $\nu_{max}$ )/cm<sup>-1</sup> 3637, 3600-3100, 1626, 1565, 1250, 1218, 737, 702; NMR  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.43 (18H, s), 1.94 (2H, t, *J* 7.5 Hz), 2.01 (3H, s), 2.54 (2H, t, *J* 7.5 Hz), 3.76 (2H, t, *J* 7.5 Hz), 5.14 (1H, s), 5.22 (2H, s), 6.49 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 6.92 (2H, s), 7.21 (2H, d, *J* 7.5 Hz);  $\delta_C$  73-74 (5H, m); C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>・0.5H<sub>2</sub>O 分析計算値: C, 76.56; H, 8.57; N, 2.98. 実験値 C, 76.31; H, 8.60; N, 2.39.

1-(3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロピル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H)-ピリジノン

【0095】

【化28】



EtOH (280 mL) 中の3-ベンジルオキシ-1-(3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロピル) -2-メチル-4 (1H) -ピリジノン (5. 48 g、11. 9 mmol) および10% Pd/C (2. 5 g) を、H<sub>2</sub> 雰囲気下にて、22時間攪拌した。この混合物をCelite (登録商標) で濾過し、真空中で濃縮し、そしてクロマトグラフィー [Sephadex (登録商標) LH-20; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (90:10)] により精製して、淡黄褐色の固形物として、この生成物 (3. 72 g、84%) を得た。

【0096】

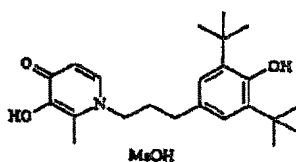
【数5】

mp 231 °C; IR  $\nu_{\max}$  (KBr)/cm<sup>-1</sup> 3646, 3137, 1626, 1570, 1509, 1353, 1228, 1030 and 836; NMR  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.43 (18H, s), 2.04 (2H, s), 2.30 (3H, s), 2.60 (2H, t, J 7.5 Hz), 3.86 (2H, t, J 7.5 Hz), 5.04 (2H, br s), 6.39 (1H, d, J 7.0 Hz), 6.94 (2H, s), および 7.20 (1H, d, J 7.0 Hz); C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> の分析計算値: C, 74.36; H, 8.95; N, 3.79. 実験値: C, 74.25; H, 9.01; N, 3.72.

1-(3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロピル) -3-ヒドロキシ-2-メチル-4 (1H) -ピリジノンメシレート

【0097】

【化29】



メタンスルホン酸 ( $175 \mu\text{L}$ 、 $2.7 \text{ mmol}$ ) を、 $\text{Et}_2\text{O}$  ( $50 \text{ mL}$ ) および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $50 \text{ mL}$ ) 中の 1-(3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H)-ピリジノン ( $1.0 \text{ g}$ 、 $2.7 \text{ mmol}$ ) に滴下した。この混合物を 1.5 時間攪拌し、真空中で濃縮し、 $\text{CHCl}_3$  に懸濁し、その固形物を濾過により集めて、白色固形物として、表題化合物 ( $1.1 \text{ g}$ 、 $87\%$ ) を得た。

【0098】

【数6】

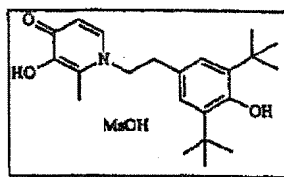
mp  $191^\circ\text{C}$ ; IR  $\nu_{\text{max}}$  (錠剤)  $\text{cm}^{-1}$  3573, 2551, 1628, 1341, 1210, 1146, 1111, 1040, 1023 および 772; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.36 (18H, s), 2.04 (2H, s), 2.32 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.56 (2H, t,  $J$  7.5 Hz), 4.32 (2H, t,  $J$  7.5 Hz), 6.75 (1H, br s), 6.91 (2H, s), 7.08 (1H, d,  $J$  7.0 Hz), および 8.22 (1H, d,  $J$  7.0 Hz); NMR  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 158.69, 152.39, 143.26, 141.65, 139.58, 138.47, 131.55, 124.51, 110.98, 56.05, 34.62, 32.08, 31.50, 30.56, 12.69;  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_6$  の分析計算値 : C, 61.65; H, 7.97; N, 2.99; S, 6.86. 実験値 : C, 61.04; H, 7.95; N, 2.90; S, 6.89.

(実施例2)

1-(2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H)-ピリジノンメシレート

【0099】

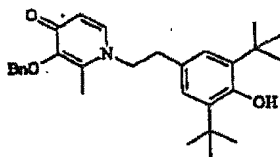
【化30】



3-ベンジルオキシ-1-(2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)エチル)-2-メチル-4-(1H)-ピリジノン

【0100】

【化31】



これは、実施例1で記述した方法に従って、2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル (hydroxyphenyl)) エチルアミン [Dreckmann-Behrendt, Brunoら、EP-0404039-A1] から調製し、淡褐色の固形物として、この生成物 (1.61 g、24%) を得た：

【0101】

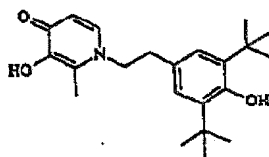
【数7】

mp 145-146 °C; IR  $\nu_{\text{max}}$  (ブロード)  $\text{cm}^{-1}$  2917, 1736, 1627, 1559, 1464, 1260, 1223, 751, 706 および 470; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.33 (18H, s), 1.99 (3H, s), 2.79 (2H, t,  $J$  7.0 Hz), 4.00-4.06 (2H, m), 4.96 (2H, s), 6.08 (1H, d,  $J$  7.3 Hz), 6.76-6.79 (3H, m) および 7.30-7.44 (6H, m).

1-(2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) エチル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノン

【0102】

【化32】



これは、実施例1で記述した方法に従って、3-ベンジルオキシ-1-(2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) エチル)-2-メチル-4(1H)-ピリジノンから調製し、淡褐色の固形物として、この生成物



(1. 28 g、100%)を得た：

【0103】

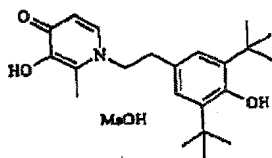
【数8】

IR  $\nu_{\max}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  3244, 2926, 1263, 1570, 1510, 1232, 825; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.31 (18 H, s), 2.03 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J$  6.2 Hz), 4.07 (2H, t,  $J$  6.6 Hz), 6.08 (1H, d,  $J$  7.3 Hz), 6.76 (2H, s), 7.44 (1H, d,  $J$  7.0 Hz).

1- (2- (3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) エチル) -3-ヒドロキシ-2-メチル-4 (1H) -ピリジノンメシレート

【0104】

【化33】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{Et}_2\text{O}$  (2:1) (30 mL) 中の 1- [2- (3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) エチル] -3-ベンジルオキシ-1, 4-ジヒドロ-2-メチルピリジン-4-オン (0.80 g、2.24 mmol) の攪拌溶液に、メタンスルホン酸 (0.15 mL、2.24 mmol) を添加し、この混合物を2時間攪拌させた。形成された固形物を濾過により除き、そして乾燥して、白色固形物として、表題化合物 (0.94 g、92%) を得た：

【0105】

【数9】

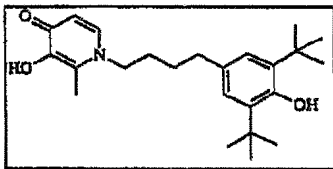
mp 254-255 °C; IR  $\nu_{\max}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  3644, 3077, 2925, 1634, 1518, 1242, 1147, 1047, 773  $\delta$ ; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.30 (18H, s), 2.24 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.96 (2H, t,  $J$  6.2 Hz), 4.51 (2H, t,  $J$  6.2 Hz), 6.69 (2H, s), 6.82 (1H, br s), 7.06 (1H, d,  $J$  6.6 Hz), 8.03 (1H, d,  $J$  6.6 Hz).

(実施例3)

1-(4-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)ブチル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノン

【0106】

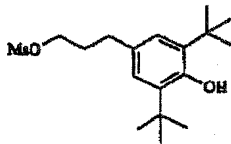
【化34】



メタンスルホン酸3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル

【0107】

【化35】



3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパノール [A. W. White and R. S. Beavers; US 4910286] (9.8 g, 37 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) 溶液を、室温で、トリエチルアミン (10.3 mL, 74 mmol) とメタンスルホンクロライド (2.9 mL, 37 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 溶液とを滴下して

、連続的に処理した。得られた混合物を0.5時間攪拌し、次いで、1.0-M HClに続いてブラインで洗浄した。次いで、その有機層を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、そして真空中で濃縮して、粗生成物を得た。Et<sub>2</sub>Oで粉末化して、淡黄色の固形物として、本質的に純粋な生成物(7.5g、59%)を得た：

【0108】

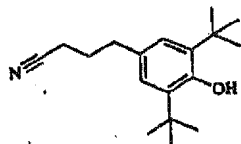
【数10】

mp 113-113.5 °C; IR  $\nu_{\max}$  (ヌジール)/cm<sup>-1</sup> 3592, 2925, 2855, 1459, 1437, 1349, 1171, 1140, 972, 942, 847 および 533; NMR  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.43 (18H, s), 2.01-2.08 (2H, m), 2.65 (2H, t, *J* 7.5 Hz), 3.00 (3H, s), 4.25 (2H, t, *J* 6.5 Hz), 5.09 (1H, s), および 7.02 (2H, s).

シアン化3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル

【0109】

【化36】



NaCN (0.85g、17.4mmol) を含有するDMF中のメタンスルホン酸4-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル(3.40g、8.71mmol)の攪拌溶液を、140°Cで、4時間加熱した。この混合物をH<sub>2</sub>Oに注ぎ、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30mL)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮し、その残留物を、カラムクロマトグラフィー [SiO<sub>2</sub>; ヘキサン-EtOAc (7:1)] により精製して、濃い粘稠オイルとして、この生成物(1.50g、63%)を得、これは、放置すると、固化した：

【0110】

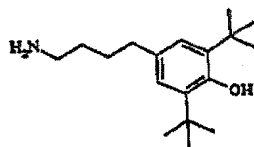
【数11】

mp 71-72 °C; IR  $\nu_{\max}$  (ヌーノール)/ $\text{cm}^{-1}$  3586, 2925, 2248, 1455, 1434, 1237, 1119 および 883; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.43 (18H, s), 1.95 (2H, m), 2.34 (2H, t, J 7.1 Hz), 2.68 (2H, t, J 7.8 Hz), 5.10 (1H, s) および 6.96 (2H, s).

4- (3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) ブチルアミン

【0111】

【化37】



シアン化3- (3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロピル (1.50 g, 5.49 mmol) の乾燥THF攪拌溶液に、アルゴン下にて、1.0-M  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  溶液 (11 mL, 10.98 mmol) を添加し、この混合物を、還流下にて、2時間加熱した。この混合物を冷却し、濃HClを注意深く添加し、この混合物を、還流下にて、さらに30分間加熱した。この溶液を $\text{H}_2\text{O}$ で希釈し、真空中で濃縮し、その残留物を、NaOHペレットでアルカリ性にした。この溶液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×30 mL) で抽出し、その抽出物を乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、そして真空中でエバポレートし、濃い粘稠なオイルとして、この生成物 (1.68 g, 100%) を得た:

【0112】

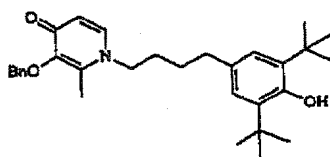
【数12】

IR  $\nu_{\text{max}}$  (ブチル)  $\text{cm}^{-1}$  3644, 2955, 1434, 1233, 888, および 770; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.43(9H, s), 1.48-1.65 (3H, m), 1.65-1.80 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.54 (1H, t,  $J$  6.9 Hz), 2.78 (1H, m), 3.68-3.71 (1H, m), 5.04 (1H, br s) および 5.97 (2H, s).

3-ベンジルオキシ-1-(4-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)ブチル)-2-メチル-4(1H)-ピリジノン

【0113】

【化38】



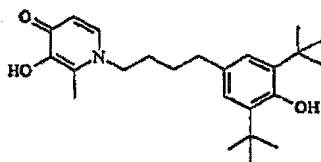
これは、実施例1で記述した方法に従って、4-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)ブチルアミンから調製し、褐色の粘稠なオイルとして、この生成物(2.46 g、94%)を得た。この物質は、さらに精製することなく、次の反応で直接使用した。

【0114】

1-(4-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)ブチル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノン

【0115】

【化39】



これは、実施例1で記述した方法に従って、3-ベンジルオキシ-1-(4-

(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) ブチル) -2-メチル-4 (1H) -ピリジノンから調製し、淡褐色の固形物として、表題化合物 (0.36 g、18%) を得た:

【0116】

【数13】

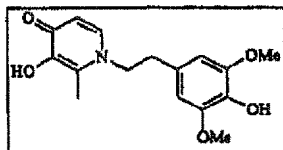
mp 125°C (暗くなる), 融点 192-193 °C; IR  $\nu_{\max}$  (ヌメル)/cm<sup>-1</sup> 3802, 2925, 1626, 1561, 1509, 1220, 1034, 826; NMR  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.34 (9H, s), 1.50-1.53 (2H, m), 1.62-1.65 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.45-2.49 (2H, m), 3.93 (3H, t, J 6.9 Hz), 6.08 (1H, d, J 7.2 Hz), 6.87 (3H, s) および 7.54 (1H, d, J 7.5 Hz); C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>・0.5H<sub>2</sub>O の分析値: C, 73.06; H, 9.20; N, 3.55. 実験値: C, 72.84; H, 9.06; N, 3.36.

(実施例4)

1 - [2 - (3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル) エチル] -3-ヒドロキシ-2-メチル-4 (1H) -ピリジノン

【0117】

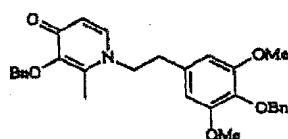
【化40】



3-ベンジルオキシ-1 - [2 - (4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシフェニル) エチル] -2-メチル-4 (1H) -ピリジノン

【0118】

【化41】



これは、実施例1で記述した方法に従って、2-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシフェニル)エチルアミン [Borchardt, R. T. ら、J. Med. Chem. 1975, 18 (2), 152-8] から調製し、粘稠な黄色のガム状物として、この生成物 (1.5 g、34%) を得た：

【0119】

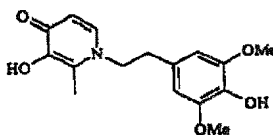
【数14】

NMR  $\delta_H$  (400  
MHz,  $CDCl_3$ ) 2.01 (3H, s), 2.82 (2H, t,  $J$  6.6 Hz), 3.73 (6H, s), 3.97 (2H, t,  $J$  6.4 Hz),  
4.98 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.13 (2H, s), 6.40 (1H, d,  $J$  7.6 Hz), 6.93 (1H, d,  $J$  7.6 Hz) および  
7.26-7.45 (10H, m).

1-[2-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H)-ピリジノン

【0120】

【化42】



これは、実施例1で記述した方法に従って、3-ベンジルオキシ-1-[2-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシフェニル)エチル]-2-メチル-4-(1H)-ピリジノンから調製し、オフホワイトの固形物として、表題化合物 (0.48 g、55%) を得た：

【0121】

【数15】

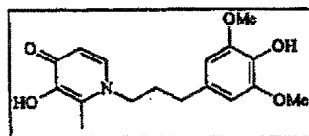
mp 214-216 °C; IR  $\nu_{\max}$  (錠剤)/ $\text{cm}^{-1}$  3613, 3256, 2923, 1629, 1506, 1462, 1238, 1114, 824; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.20 (3H, s), 2.48 (1H, d, J 1.90 Hz), 2.81 (2H, t, J 7.6 Hz), 3.15 (1H, s), 3.66 (6H, s), 4.08 (2H, t, J 7.2 Hz), 6.04 (1H, d, J 7.0 Hz), 6.38 (2H, s), 7.40 (1H, d, J 7.3 Hz);  $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_5$  分析計測値: C, 62.94; H, 6.27; N, 4.59. 実測値: C, 62.53; H, 6.28; N, 4.52.

(実施例5)

1- [3- (3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル) プロピル] -3-ヒドロキシ-2-メチル-4 (1H) -ピリジノン

【0122】

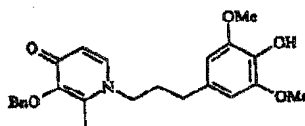
【化43】



3-ベンジルオキシ-1- [3- (3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル) プロピル] -2-メチル-4 (1H) -ピリジノン

【0123】

【化44】



これは、実施例1で記述した方法に従って、3- (3, 5-ジメトキシ-4-



ヒドロキシフェニル) プロピルアミン [Nichols, D. E. ら, J. Med. Chem. (1977), 20 (2), 299~301] から調製し、この生成物 (1.4 g、58%) を得た:

【0124】

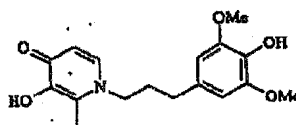
【数16】

IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )/ $\text{cm}^{-1}$  3062, 2938, 1626, 1560, 1518, 1459, 1248, 1117, 734; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.91-1.97 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.53 (2H, t,  $J$  7.6 Hz), 3.76 (2H, t,  $J$ , 17.4 Hz), 3.85 (6H, s), 5.20 (3H, s), 6.32 (3H, s), 6.46 (1H, d,  $J$  7.6 Hz), 7.18 (1H, d,  $J$  7.5 Hz), 7.22-7.38 (5H, m).

1- [3- (3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル) プロピル] -3-ヒドロキシ-2-メチル-4 (1H) -ピリジノン

【0125】

【化45】



これは、実施例1で記述した方法に従って、3-ベンジルオキシ-1- [3- (3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル) プロピル] -2-メチル-4 (1H) -ピリジノンから調製し、淡橙色の発泡体として、表題化合物 (0.59 g、57%) を得た:

【0126】

【数17】

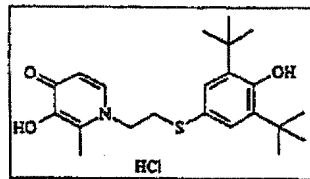
mp 174-175℃ (これ以上になると軟化してくる) ; IR  $\nu_{\max}$  (キール)  $\text{cm}^{-1}$  2924, 1625, 1506, 1460, 1243 113 および 827; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.89-0.94 (2H, m), 1.21 (3H, s), 1.46-1.49 (3H, s), 2.70 (6H, s), 2.88 (2H, t,  $J$  7.7 Hz), 5.08 (1H, d,  $J$  7.5 Hz), 5.44 (2H, s), および 6.52 (1H, d,  $J$  7.6 Hz);  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  の分析計算値 : C, 63.05; H, 6.69; N, 4.32. 実測値: C, 62.88; H, 6.60; N, 4.25.

## (実施例 6)

1 - (2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)エチル) - 3-ヒドロキシ-2-メチル-4 (1H) - ピリジノン塩酸塩

【0127】

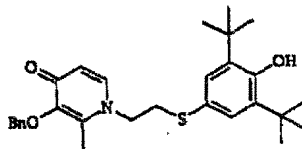
【化46】



3-ベンジルオキシ-1 - (2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)エチル) - 2-メチル-4 (1H) - ピリジノン

【0128】

【化47】



これは、実施例1で記述した方法に従って、2 - (3, 5 - ジーtert-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)エチルアミンを用いて調製し [a. Med

vedev, A. I. ら、3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシチオフェノールのある新規誘導体の合成および特性。Tezisy Dokl. Nauchn. Sess. Khim. Tekhnol. Org. Soedin. Seriy Sernistyykh Neftei. 第13版(1974), 123-4. 編集者: Gal'pern, G. D. 発行者: 「Zinatne», Riga, USSR. b. Medvedev, A. I. ら、イオウ含有安定剤を製造する標準方法。Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol. (1977), 20(4), 568-74]、褐色のガラスとして、この生成物(0.2 g、59%)を得た:

【0129】

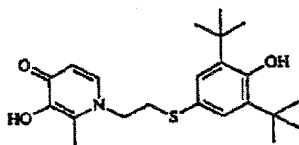
【数18】

IR  $\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )/ $\text{cm}^{-1}$  3627, 2959, 1626, 1568, 1557, 1425 及び 1250;  
NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.43 (18H, s), 1.90 (3H, s), 2.95 (2H, t,  $J$  7.5 Hz), 3.90 (2H, t,  $J$  7.5 Hz), 5.19 (2H, s), 5.35 (1H, s), 6.51-6.56 (1H, m), 7.18-7.20 (1H, m), 7.24 (2H, s), 7.28-7.32 (3H, m), 及び 7.35-7.38 (2H, m).

1-(2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)エチル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノン

【0130】

【化48】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中の 3-ベンジルオキシ-1-(2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)エチル)-2-メチル-4(1H)-ピリジノン (0.2 g、0.4 mmol) を、室温で、 $\text{BCl}_3 \cdot \text{SMe}_2$  (0.4 mL、0.8 mmol) を滴下して処理した。この反応物を 1 時間

攪拌し、次いで、6.0-M HCl (10 mL) を添加し、この混合物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。その溶媒を減圧下にて除去して、オフホワイトの固形物として、この生成物 (0.16 g、95%) を得た：

【0131】

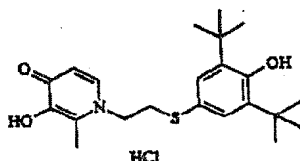
【数19】

IR  $\nu_{\text{max}}$  (キール)/ $\text{cm}^{-1}$  3630, 2925, 1627, 1507, 1464, 1425, 1235; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.35 (18H, s), 2.34 (3H, s), 3.35 (2H, 不明な t,  $J$  6.5 Hz), 4.47 (2H, t,  $J$  6.5 Hz), 7.05 (2H, s), 7.10 (1H, d,  $J$  7.0 Hz), 7.14 (1H, d,  $J$  7.0 Hz).

1-(2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)エチル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノン塩酸塩

【0132】

【化49】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL) および  $\text{Et}_2\text{O}$  (2.5 mL) 中の 1-(2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)エチル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノン (0.12 g、0.3 mmol) に、 $\text{Et}_2\text{O}$  中の 1.0-M HCl (0.62 mL、0.62 mmol) を滴下した。この混合物を 0.5 時間攪拌し、真空中で濃縮し、そしてクロマトグラフィー [ $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 勾配 (100:0~90:10)] により精製して、白色の固形物として、表題化合物 (0.13 g、95%) を得た：

【0133】

【数20】

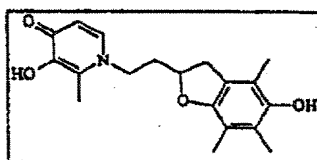
mp 155-158 °C; IR  $\nu_{\max}$  (ヌメル)/ $\text{cm}^{-1}$  3629, 2925, 1646, 1560, 1524, 1489, 1464, 1062, 837  $\nu_{\max}$  720; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.36 (18H, s), 2.35 (3H, s), 3.40 (2H, t,  $J$  6.5 Hz), 4.51 (2H, t,  $J$  6.5 Hz), 7.03 (2H, s), 7.17 (1H, d,  $J$  7.0 Hz),  $\delta_{\text{F}}$  8.37 (1H, d,  $J$  7.0 Hz);  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3\text{S}_2$   
 分析計算値 : C, 62.02; H, 7.33; N, 3.28; 実測値: C, 62.05; H, 7.07; N, 3.16.

## (実施例7)

1-(2-(2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4,6,7-トリメチルベンゾフラン-2-イル)エチル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノン

【0134】

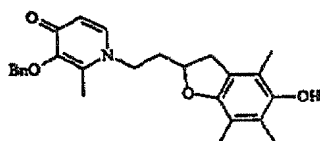
【化50】



3-ベンジルオキシ-1-(2-(2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4,6,7-トリメチルベンゾフラン-2-イル)エチル)-2-メチル-4(1H)-ピリジノン

【0135】

【化51】



これは、実施例1で記述した方法に従って、2-(2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4,6,7-トリメチルベンゾフラン-2-イル)エチルアミンから調製し [Ceccarelli, S. ら、J. Heterocycl. Chem

． (1993), 30 (3), 679-90]、黄色の固形物として、この生成物 (1.17 g、47%) を得た：

【0136】

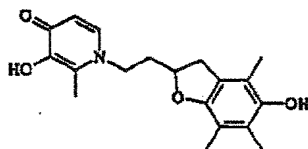
【数21】

mp 155-156 °C; IR  $\nu_{\text{max}}$  (錠剤)/ $\text{cm}^{-1}$  3460, 2924, 1457, 1377, 1236, 1078  
 $\nu_{\text{max}}$  749; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.91 (3H, s), 2.00 (5H, m), 2.32 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.71 (1H, dd,  $J$  15.4, 7.4 Hz), 4.25 (2H, t,  $J$  7.6 Hz), 4.61-4.64 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.72 (1H, d,  $J$  6.9 Hz), 7.29-7.41 (5H, m) 及び 8.02 (1H, d,  $J$  7.3 Hz);  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_6/\text{H}_2\text{O}$   
 分析計測値 計 C, 69.93; H, 7.22; N, 3.14. 実測値: C, 69.69; H, 6.88; N, 3.13.

1- (2- (2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4, 6, 7-トリメチルベンゾフラン-2-イル) エチル) -3-ヒドロキシ-2-メチル-4 (1H) -ピリジノン

【0137】

【化52】



これは、実施例1で記述した方法に従って、3-ベンジルオキシ-1- (2- (2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4, 6, 7-トリメチルベンゾフラン-2-イル) エチル) -2-メチル-4 (1H) -ピリジノンから調製し、淡褐色の固形物として、表題化合物 (0.48 g、76%) を得た：

【0138】

【数22】

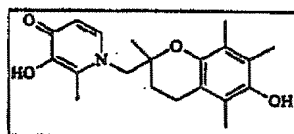
mp 126°C (にて軟化), 135-136°Cにて融解 IR  $\nu_{\max}$  (ヌジナル)/ $\text{cm}^{-1}$  3217, 2924, 1624, 1561, 1508, 1462, 1236, 1079及び 829; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ); 1.97 (3H, s), 1.97-2.01 (2H, m); 2.00 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.72 (1H, dd,  $J$  15.2, 7.1 Hz), 3.15 (1H, dd,  $J$  15.0 Hz), 4.07 (2H, m), 4.59-4.66 (2H, m), 6.10 (1H, d,  $J$  7.8 Hz), 及び 7.58 (1H, d,  $J$  7.4 Hz);  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_4$  151.10の分析計算値.  $\therefore$  C, 64.03; H, 7.35; N, 3.93.  
 実験値: C, 64.59; H, 7.12; N, 4.04.

(実施例 8)

1-(1-(3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン-2-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノン

【0139】

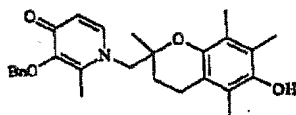
【化53】



3-ベンジルオキシ-1-(1-(3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン-2-イル)メチル)-2-メチル-4(1H)-ピリジノン

【0140】

【化54】



これは、実施例1で記述した方法に従って、(3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン-2-イル)メチル

アミンから調製し (Shiono, M, ら、EP-0183869-A1)、黄色の発泡体として、この生成物 (0.57 g、26%) を得た:

【0141】

【数23】

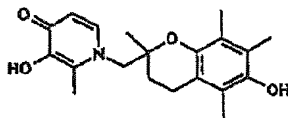
IR  $\nu_{\max}$  (ジメチル)/ $\text{cm}^{-1}$

2925, 1626, 1461, 1378 ~~及び~~ 1247; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.00 (3H, s), 1.46-1.64 (1H, m), 1.70-1.85 (1H, m), 1.93 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.49 (2H, m), 4.10 (2H, q,  $J$  15.3 Hz), 5.01 (2H, q,  $J$  11.0 Hz), 6.12 (1H, d,  $J$  7.5 Hz), 7.26-7.50 (6H, m).

1-(1-(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン-2-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノン

【0142】

【化55】



これは、実施例1で記述した方法に従って、3-ベンジルオキシ-1-(1-(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-ベンゾピラン-2-イル)メチル)-2-メチル-4(1H)-ピリジノンから調製し、淡褐色の固形物として、表題化合物 (0.32 g、72%) を得た:

【0143】

【数24】



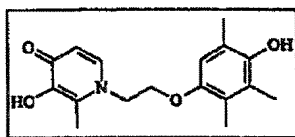
mp 123-124 °C (分解); IR  $\nu_{\max}$  (ヌーナル)/ $\text{cm}^{-1}$  3205, 2925, 1626, 1563, 1508, 1461, 1378, 1236, 1040;  $\nu_{\text{OH}}$  330; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.07 (3H, s), 1.58-1.61 (1H, m), 1.82-1.88 (1H, m), 1.96 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.56-2.57 (2H, m), 4.16 (2H, q,  $J$  17.6 Hz), 6.10 (1H, d,  $J$  7.4 Hz) および 7.46 (1H, d,  $J$  7.4 Hz);  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  の分析計算値: C, 65.64; H, 7.57 N, 3.83, 測定値: C, 65.78; H, 7.42; N, 3.69.

(実施例9)

3-ヒドロキシ-1-(2-(4-ヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルフェノキシ)エチル)-2-メチル-4(1H)-ピリジノン

【0144】

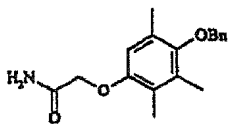
【化56】



2-(4-ベンジルオキシ-2, 3, 5-トリメチルフェノキシ)アセトアミド

【0145】

【化57】



$\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.60 g, 33.3 mmol) および  $\text{NaI}$  (0.63 g, 4.2 mmol) を含有する乾燥DMF (50 mL) 中の4-ベンジルオキシ-2, 3, 5-トリメチルフェノール (2.0 g, 8.3 mmol) およびクロロアセトアミド (1.2 g, 12.5 mmol) の溶液を、80 °Cで8時間加熱し、次いで、100 °Cで12時間加熱した。この溶液を冷却し、水 (200 mL) に注

ぎ、そしてEt<sub>2</sub>O (3×30 mL) で抽出した。これらの抽出物を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、真空中で蒸発させ、その残留物を、ヘキサン/EtOAcから再結晶して、オフホワイトの固形物として、この生成物 (1.1 g、43%) を得た：

【0146】

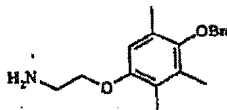
【数25】

IR  $\nu_{\max}$  (ヌジナル)/cm<sup>-1</sup> 3373, 3192, 2925, 1662, 1219, 1128, 1090, 751; NMR  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.47 (2H, q<sub>AB</sub>, J 20 Hz), 4.73 (2H, q<sub>AB</sub>, J 20 Hz), 5.89 (1H, br s), 6.53 (1H, s), 7.33-7.50 (5H, m).

2- (4-ベンジルオキシ-2, 3, 5-トリメチルフェノキシ) エチルアミン

【0147】

【化58】



2- (4-ベンジルオキシ-2, 3, 5-トリメチルフェノキシ) アセトアミド (0.75 g、2.5 mmol) のTHF (15 mL) 溶液に、BH<sub>3</sub>·SM e<sub>2</sub> (0.72 mL、7.6 mmol) を添加し、この混合物を、還流下にて、4時間加熱した。6-M HCl (3 mL) を注意深く添加し、続いて、10分後、6-M NaOH (4 mL) を添加した。この溶液をH<sub>2</sub>Oに注ぎ、Et<sub>2</sub>O (3×15 mL) で抽出し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、そして真空中濃縮して、淡褐色のシロップとして、この生成物 (0.11 g、15%) を得た：

【0148】

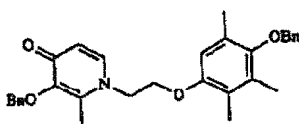
【数26】

IR  $\nu_{\max}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  3360, 3029, 2924, 1583, 1464, 1372, 1224, 1122, 1089, 998  
 $\delta_{\text{H}}$  6.94; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.15 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.01 (1H, br s), 3.95 (2H, m), 4.73 (2H, s), 5.30 (2H, q,  $J$  20 Hz), 6.56 (1H, s), 7.33-7.50 (5H, m).

3-ベンジルオキシ-1-(2-(4-ベンジルオキシ-2, 3, 5-トリメチルフェノキシ)エチル)-2-メチル-4(1H)-ピリジノン

【0149】

【化59】



これは、実施例1で記述した方法に従って、2-(4-ベンジルオキシ-2, 3, 5-トリメチルフェノキシ)エチルアミンから調製し、淡黄色のシロップとして、この生成物(0.91 g、30%)を得た：

【0150】

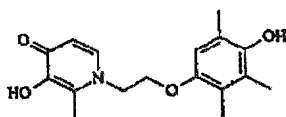
【数27】

NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.01 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.07-4.09 (2H, m), 4.22-4.25 (2H, m), 4.71 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.44 (1H, s), 6.58 (1H, m), 7.26-7.48 (11H, m).

3-ヒドロキシ-1-(2-(4-ヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルフェノキシ)エチル)-2-メチル-4(1H)-ピリジノン

【0151】

【化60】



これは、実施例1で記述した方法に従って、3-ベンジルオキシ-1-(2-(4-ベンジルオキシ-2,3,5-トリメチルフェノキシ)エチル)-2-メチル-4(1H)-ピリジノンから調製し、ピンク色の固形物として、表題化合物(0.12g、21%)を得た：

【0152】

【数28】

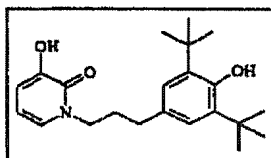
IR  $\nu_{\max}$ ( $\text{KBr}$ )/ $\text{cm}^{-1}$  2992, 1622, 1554, 1463, 1378, 1240, 1132, 844; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.32 (3H, s), 4.05-4.07 (2H, m), 4.30-4.32 (2H, m), 6.10 (1H, d,  $J$  7.1 Hz), 6.49 (1H, s), 7.60 (1H, d,  $J$  7.4 Hz);  $m/z$  (ES+) 304 (100%).

(実施例10)

1-(3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)-3-ヒドロキシ-2(1H)-ピリジノン

【0153】

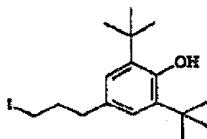
【化61】



4-(3-ヨードプロピル)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール

【0154】

【化62】



メタンスルホン酸3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル(7.3g、21mmol)のアセトン(214mL)溶液を、室温で、ヨウ化ナトリウム(6.4g、43mmol)および $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.3

g、2.1 mmol) で処理した。この反応混合物を6.5時間還流し、次いで濾過し、沈殿物を除去した。この濾液を真空下で減らし (reduce)、EtOAcに取り、そして水で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、真空中で減らし、次いで、クロマトグラフィー [SiO<sub>2</sub>; ヘプタン-EtOAc 勾配 (100:0~95:5)] により精製して、黄色の固形物として、この生成物 (7.3 g、91%) を得た:

【0155】

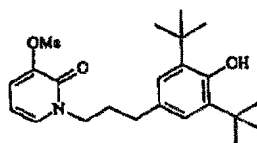
【数29】

mp 76 °C; IR  $\nu_{\max}$  (KBr)/cm<sup>-1</sup> 3644, 3619, 2924, 2856, 1457, 1434, 1377, 1380, 1229, 1213, 1168, 877  $\nu_{\max}$  787; NMR  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.43 (18H, s), 2.04-2.13 (2H, m), 2.63 (2H, t, J 7.5 Hz), 3.19 (2H, t, J 7.0 Hz), 5.07 (1H, s),  $\nu_{\max}$  6.98 (2H, s).

1-(3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)-3-メトキシ-2-(1H)-ピリジノン

【0156】

【化63】



3-メトキシ-2-(1H)-ピリジノン (0.7 g、5.3 mmol) および粉末化KOH (0.45 g、8.0 mmol) の乾燥EtOH (34 mL) 溶液に、室温で、4-(3-ヨードプロピル)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール (4.0 g、10.7 mmol) を添加した。この反応物を、室温で、1/4時間攪拌し、次いで、還流状態で、5時間加熱した。冷却した後、この反応物を、真空中で濃縮した。得られた残留物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に取り、水で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で減らし、次いで、クロマトグラフィー [SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 勾配 (100:0~96:4)] により精製して、淡褐色の固形物として、この生成物 (1.6 g、82%) を得た:

【0157】

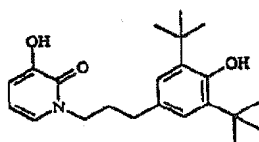
【数30】

mp 89-92 °C; IR  $\nu_{\text{max}}$  (アセトン)/ $\text{cm}^{-1}$  3175, 2922, 2856, 1649, 1592, 1562, 1461, 1436, 1262, 1252, 1202; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.42 (18H, s), 2.03-2.11 (2H, m), 2.60 (2H, t,  $J$  8.0 Hz), 3.81 (3H, s), 4.02 (2H, t,  $J$  7.5 Hz), 5.06 (1H, br s), 6.09 (1H, t,  $J$  7.0 Hz), 6.59 (1H, dd,  $J$  7.0, 1.5 Hz), 6.86 (1H, dd,  $J$  7.0, 1.5 Hz), 6.97 (2H, s).

1-(3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)-3-ヒドロキシ-2(1H)-ピリジノン

【0158】

【化64】



1-(3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル)-3-メトキシ-2(1H)-ピリジノン (1.0 g, 2.8 mmol) の乾燥  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 mL) 溶液を、 $-70^\circ\text{C}$  で、1.0-M  $\text{BBr}_3$  (5.5 mL, 5.5 mmol) を滴下して処理した。この反応物を室温まで暖め、そして21.5時間攪拌した。これを、次いで、 $-70^\circ\text{C}$  まで再冷却し、そして  $\text{MeOH}$  (36 mL) に続いて水 ( $2 \times 18 \text{ mL}$ ) を滴下した。この混合物を真空中で濃縮し、その残留物を2.0-M  $\text{NaOH}$  で pH 7 に調節し、得られた水性残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 18 \text{ mL}$ ) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空中で減らし、次いで、クロマトグラフィー [ $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{MeOH}$  (98:2)] により精製して、オフホワイトの固形物として、表題化合物 (0.6 g, 58%) を得た:

【0159】

【数31】

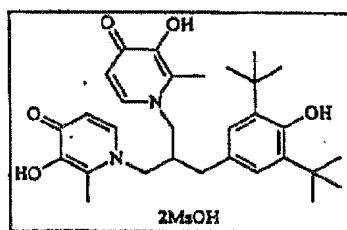
mp 149 °C; IR  $\nu_{\max}$  (ヌジナル)/ $\text{cm}^{-1}$  3642, 3627, 3263, 2922, 2855, 1652, 1593, 1563, 1465, 1437, 1409, 1377, 1269及び1247; NMR  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.43 (18H, s), 2.05-2.13 (2H, m), 2.61 (2H, t,  $J$  8.0 Hz), 4.03 (2H, t,  $J$  7.5 Hz), 5.07 (1H, br s), 6.15 (1H, t,  $J$  7.0 Hz), 6.78-6.85 (2H, m), 及び 6.97 (2H, s);  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_7 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  分析値 : C, 73.54; H, 8.76; N, 3.88. 実測値 : C, 73.08; H, 8.68; N, 3.91.

(実施例 11)

1-(3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(1, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソ-1-ピリジニルメチル)プロピル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H)-ピリジノンジメシレート

【0160】

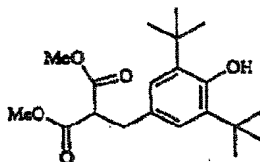
【化65】



2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル) マロン酸ジメチル

【0161】

【化66】



THF (80 mL) および DMF (30 mL) の混合物中のヘキサン洗浄 Na

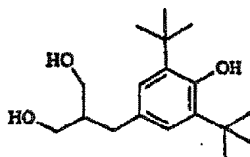
H (鉱油中の60%分散体2.91g、73mmol)の懸濁液を、Ar下にて、0℃まで冷却し、そしてマロン酸ジメチル(7.9mL、69mmol)を滴下して処理する。20℃でさらに10分後、THF(20mL)およびDMF(20mL)の混合物中の3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジルブロマイド(69mmol)の溶液を添加し、この混合物を、穏やかな還流下にて、1時間加熱する。次いで、この反応物をブラインに注ぎ、EtOAcで抽出し、そして真空中で濃縮した。130℃(20mmHg)でのKugelrohr蒸留を使用して、未反応マロン酸ジメチルを除去する。その残留物をクロマトグラフィー[SiO<sub>2</sub>; EtOAc-ヘキサン]により精製して、この生成物を得る。

【0162】

2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)プロパン-1,3-ジオール

【0163】

【化67】



2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)マロン酸ジメチル(40mmol)およびTHF(100mL)の混合物に、Ar下にて、BH<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>S(130mmol)を添加する。得られた溶液を、還流下にて、40時間加熱する。冷却した溶液に、MeOHをゆっくりと添加して、過剰の試薬を破壊する。この混合物をブラインで希釈し、EtOAcで抽出し、そして真空中で濃縮する。その残留物をクロマトグラフィー[SiO<sub>2</sub>; EtOAc-ヘキサン]により精製して、この生成物を得る。

【0164】

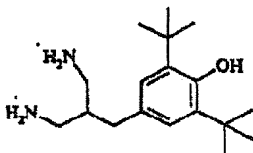
2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)プロパン-



## 1, 3-ジアミン二塩酸塩

【0165】

【化68】



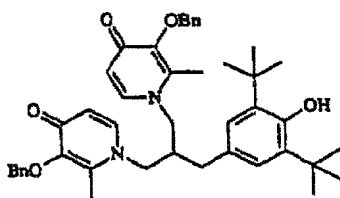
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) および Et<sub>3</sub>N (15.8 mL、113 mmol) 中の 2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル) プロパン-1, 3-ジオール (37.8 mmol) の溶液を、0℃で、メタンスルホニルクロライド (6.5 mL、83.3 mmol) を滴下して処理する。15分後、この溶液を、水、NaHCO<sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、そして真空中で濃縮する。次いで、この粗メシレート、直ちに、DMF (30 mL) に溶解し、NaN<sub>3</sub> (15 g、230 mmol) を添加し、その懸濁液を、120℃で、1時間攪拌する。冷却した混合物をブラインで希釈し、EtOAc で抽出し、そして真空中で濃縮する。その残留物を、クロマトグラフィー [SiO<sub>2</sub>; EtOAc-ヘキサン] により精製して、そのジアジドを得る。これを、直ちに、EtOH (100 mL) に溶解し、そして 60 psi で、20 時間にわたって、10% Pd/C (500 mg) で水素化する。この触媒を濾過により除去し、そして EtOH でよく洗浄する。その濾液を、直ちに、HCl ガスで飽和し、そして真空中で濃縮する。その残留物を MeOH: Et<sub>2</sub>O から結晶化して、この生成物を得る。

【0166】

1-(3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(3-ベンジルオキシ-1, 4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソ-1-ピリジニルメチル) プロピル)-3-ベンジルオキシ-2-メチル-4-(1H)-ピリジノン

【0167】

## 【化69】



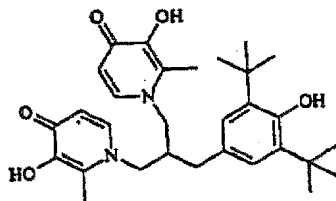
EtOH (50 mL) および水 (30 mL) 中の2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル) プロパン-1, 3-ジアミン二塩酸塩 (69.0 mmol)、3-ベンジルオキシ-2-メチル-4-ピロン [Harris, R. L. N., Aust. J. Chem., (1976), 29, 1329~1334] (3.0 g、14.0 mmol) および5.0-M NaOH (160 mmol) を、24時間還流した。この反応物を冷却し、1.0-M HCl でpH 3~4に調節し、真空中で濃縮し、CHCl<sub>3</sub>で抽出し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮し、そしてクロマトグラフィー [SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (95:5)] により精製して、低収率で、この生成物を得る。

## 【0168】

1-(3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(1, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソ-1-ピリジニルメチル) プロピル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H)-ピリジノン

## 【0169】

## 【化70】



これは、実施例1で記述した方法に従って、1-(3-(3, 5-ジ-tert-

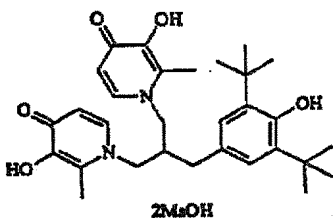
t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(3-ベンジルオキシ-1,4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソ-1-ピリジニルメチル)プロピル)-3-ベンジルオキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノンから調製し、この生成物を得る。

【0170】

1-(3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(1,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソ-1-ピリジニルメチル)プロピル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジンジメシレート

【0171】

【化71】



Et<sub>2</sub>O (50 mL) および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 中の 1-(3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(1,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソ-1-ピリジニルメチル)プロピル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノン (1.3 mmol) に、メタンスルホン酸 (175 μL, 2.7 mmol) を滴下する。この混合物を 1.5 時間攪拌し、真空中で濃縮し、CHCl<sub>3</sub> に懸濁し、その固形物を濾過により集めて、表題化合物を得る。

【0172】

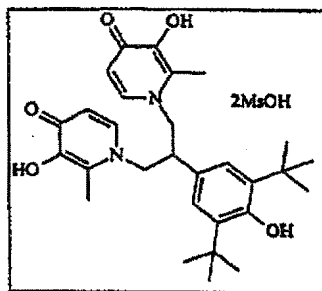
(実施例 12)

1-(2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(1,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソ-1-ピリジニルメチル)エチル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノン

ジメシレート

【0173】

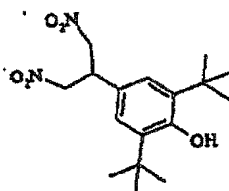
【化72】



2, 6-ジ-tert-ブチル-4-(1-(ニトロメチル)-2-ニトロエチル) フェノール

【0174】

【化73】



ニトロメタン (40 mL) およびブチルアミン (触媒) 中の 3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (69 mmol) の溶液を、還流状態にて、24 時間加熱する。次いで、この反応物をブラインに注ぎ、EtOAc で抽出し、そして真空中で濃縮する。130℃ (20 mmHg) での Kugelrohr 蒸留を使用して、未反応ニトロメタンを除去する。その残留物を、クロマトグラフィー [SiO<sub>2</sub>; EtOAc-ヘキサン] により精製して、この生成物を得る。

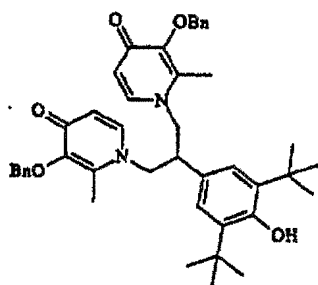
【0175】

1-(2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(3-ベンジルオキシ-1, 4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソ-1-ピ

リジニルメチル) エチル) - 3-ベンジルオキシ-2-メチル-4 (1H) -ピ  
リジノン

【0176】

【化74】



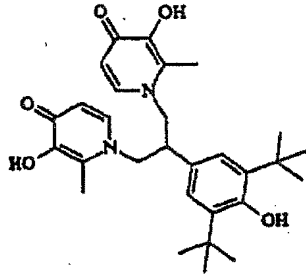
2, 6-ジ-tert-ブチル-4-(1-(ニトロメチル)-2-ニトロエチル)フェノールのEtOH溶液を、20時間にわたって、10% Pd/C (500mg) で水素化する。この触媒を濾過により除去し、そしてEtOHでよく洗浄する。その濾液を、直ちに、HClガスで飽和し、そして真空中で濃縮する。その残留物をMeOH:Et<sub>2</sub>Oから結晶化して、そのジアミン二塩酸塩中間体を得る。このジアミン二塩酸塩を、直ちに、5.0-M NaOH (160 mmol) およびEtOH:水 (50mL:30mL) 中の3-ベンジルオキシ-2-メチル-4-ピロン [Harris, R. L. N., Aust. J. Chem., (1976), 29, 1329~1334] と混合する。この溶液を、24時間還流する。この反応物を冷却し、1.0-M HClでpH 3~4に調節し、真空中で濃縮し、CHCl<sub>3</sub>で抽出し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮し、そしてクロマトグラフィー [SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (95:5)] により精製して、低収率で、この生成物を得る。

【0177】

1-(2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(1, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソ-1-ピリジニルメチル)エチル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4 (1H)-ピリジノン

【0178】

## 【化75】



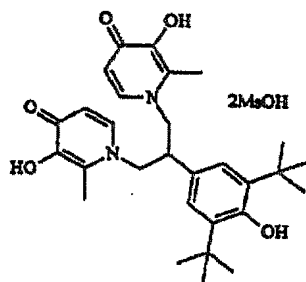
これは、実施例1で記述した方法に従って、1-(2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(3-ベンジルオキシ-1, 4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソ-1-ピリジニルメチル)エチル)-3-ベンジルオキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノンから調製して、この生成物を得る。

## 【0179】

1-(2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(1, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-オキソ-1-ピリジニルメチル)エチル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4(1H)-ピリジノンジメシレート

## 【0180】

## 【化76】



Et<sub>2</sub>OおよびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の1-(2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(1, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2-メ

チルー4-オキソ-1-ピリジニルメチル)エチル)-3-ヒドロキシ-2-メチルー4(1H)-ピリジノンに、メタンスルホン酸(2当量)を滴下する。この混合物を1.5時間攪拌し、真空中で濃縮し、 $\text{CHCl}_3$ に懸濁し、その固形物を濾過により集めて、表題化合物を得る。

#### 【0181】

(生体試験手順およびデータ)

本発明の化合物が酸化損傷を保護する能力は、インビトロモデルおよびインビボモデルの両方で、示された。これらのモデルを、以下で簡単に説明する。

#### 【0182】

(脂質過酸化アッセイ)

ラット脳ホモジネートの脂質過酸化は、生体環境での分子の酸化防止能力を測定するのに使用する一般的な方法である(Das N. P. および Ratty A. K., Biochem. Med. Metab. Biol. 1987, 37, 256~264)。本発明の化合物は、脂質過酸化の強力なインヒビターであることが示された。

#### 【0183】

(培養物中のヨードアセテート誘発細胞毒性)

ヨードアセテートは、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ(GAPDH)のそのアルキル化によって、解糖(それゆえ、細胞内でのエネルギー産生)の強力なインヒビターである。この型の化学的低酸素症は、酸化ストレスの状態を生じることが立証されており、これらの細胞は、酸化防止剤分子により、その状態から救済できる(Uto A. ら、J. Neurochem. 1995, 64, 2185~2192; Malcolm C. S. ら、Soc. Neurosci. Abstr. 1998、印刷中)。本発明の化合物は、この化学的に誘発した酸化ストレスから、小脳顆粒細胞を保護することが示された。さらに、単一作用のFe-キレート剤および単一作用の酸化防止剤の組合せよりも、実施例1の化合物について、相乗的な挙動が立証された。

#### 【0184】

(脳内マロン酸投与)

マロン酸は、スクシネートデヒドロゲナーゼのインヒビターである。それは、細胞内ATP産生を枯渇させ、その線条体内注入は、NMDAレセプターが媒介した外傷を引き起こすことが、以前に立証されている（Greeneら、J. Neurochem., 1993, 61, 1151-5）。本発明の化合物は、この動物モデルの酸化ストレスにおいて、神経保護性能を示した。

#### 【0185】

実施例1の化合物が脳に急速に浸透する能力もまた、薬物動態学的な研究にて、証明した。

#### 【0186】

##### (1. インビトロアッセイ)

##### (1a. 脂質過酸化)

##### (手順)

ラット皮質を、20容量の氷冷0.32Mスクロースでホモジネートし、そして1,000gで10分間遠心分離した。そのペレットを捨て、その間、得られた上澄み液を、4℃で、15,000gで20分間遠心分離して、p2ペレットを得た。このペレットを氷冷50.0-mMリン酸緩衝液に再懸濁し、そして4℃で、30,000gで20分間遠心分離した。このペレットを、30容量の50.0-mMリン酸緩衝液に再懸濁し、直ちに、このアッセイで使用した。

#### 【0187】

アッセイは、500  $\mu$ Lの全容量中にて、この組織標本と共に、脂質過酸化を誘発する500- $\mu$ M L-アスコルビン酸および種々の濃度の試験化合物を含有していた。これを、37℃で、30分間インキュベートした。脂質過酸化は、この反応混合物に、300  $\mu$ Lの40% (w/w) トリクロロ酢酸、150  $\mu$ Lの5.0-M HClおよび300  $\mu$ Lの2% (w/v) 2-チオバルビツール酸 (TBA) を添加することにより、測定した。次いで、試料を、水浴中にて、90℃で、15分間加熱し、そして15,000gで10分間遠心分離した。この上澄み液のピンク色は、532nmの波長にて、分光光度的に評価した。これらの試料中のマロンジアルデヒド (MDA) の量は、マロンジアルデヒドテトラブチルアンモニウム塩で作製した標準曲線を用いて、算出した (Das, N. P



．およびRatty, A. K., Biochem. Med. Metab. Biol. 1987, 37, 256~264)。

# 【0188】

(データ)

結果は、 $IC_{50}$  値 ( $\mu M$ ) で表わし、そして以下の表1で示す。この  $IC_{50}$  値は、この脂質過酸化を50%だけ阻害するのに必要な試験化合物の濃度を示す。

# 【0189】

【表1】

表1

脂質過酸化	
化合物	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
実施例1	0.4
実施例2	0.3
実施例3	2.9
実施例4	3.3
実施例5	2.0
実施例6	0.4
実施例7	0.4
実施例8	0.3
実施例9	0.3
実施例10	0.3

これらの結果は、本発明の化合物が、アスコルビン酸により誘発された脂質膜の過酸化を阻害することを立証している。

# 【0190】

(1b. 細胞死)

(手順)

培養物中にて6~8日後、96ウェルプレートの小脳顆粒細胞 (CGC) 培養物 (1ウェルあたり、250,000細胞) を、低血糖症のために調製した。平衡塩類溶液 (BSS) ( $NaCl$ 、154.0-mM;  $KCl$ 、5.6-mM;  $MgCl_2$ 、1.0-mM;  $CaCl_2$ 、2.5-mM;  $N$ -[2-ヒドロキシエ

チル] ピペラジン-N' - [2-エタンスルホン酸] (HEPES)、10.0 mM; D-グルコース、5.6 mM; pH 7.4) にて、ヨードアセテート (IAA) を調製し、また、予め暖めた組織培地にて、任意の神経保護剤を調製し、そして制御環境 (5% CO<sub>2</sub>、95% 空気) にて、平衡にした。このアッセイは、維持培地の吸引により開始し、これは、BBS (コントロール) または BBS 中 30- $\mu$ M IAA のいずれかで置き換えたが、両方の溶液は、10- $\mu$ M の NMDA レセプターアンタゴニスト MK-801 を含有していた。IAA への曝露は、37°C で 30 分間にすぎず、その後、この BBS を吸引し、そして新鮮で予め平衡化した維持培地 (これは、種々の濃度の試験化合物を含有する) で置き換えた。すべての条件を各 96 ウェルプレートで少なくとも 2 つ行った。各ウェルに対する最終容量は、常に、200- $\mu$ L であった。24 時間のインキュベーションに続いて、これらの細胞の視覚検査を行い、続いて、先に記述したように、3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド (MTT)-還元酵素活性を測定することにより、神経細胞死の定量を行った (Malcolm ら、J. Neurochem. 1996, 66, 2350~2360)。

#### 【0191】

(データ)

結果は、EC<sub>50</sub> 値 ( $\mu$ M) として表わし、そして以下の表 2 で示す。

#### 【0192】

#### 【表 2】

表2

細胞毒性	
化合物	EC <sub>50</sub> (μM)
実施例1	0.3
実施例2	0.3
実施例3	0.6
実施例4	33.3
実施例5	26.8
実施例6	0.4
実施例7	2.4
実施例8	3.0
実施例9	3.0
実施例10	1.2

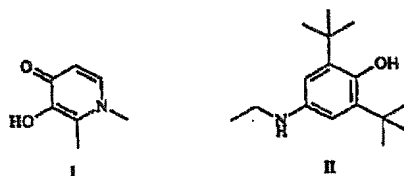
これらの結果は、I A Aにより誘発された酸化損傷に曝露された神経細胞に対する本発明の保護効果を立証している。

## 【0193】

図1は、1-μM濃度の試験化合物による30-μM I A A毒性からの保護効果を示す。C G Cは、生理的塩溶液にて、30分間にわたって、30-μM I A Aに晒した。これを、1-μMの試験化合物を含有する維持培地で置き換え、次いで、これらの細胞を、24時間後、生存度について試験する。試験した化合物は、実施例1、化合物I（以下）、化合物II（以下）および化合物Iと化合物IIとの混合物であった。

## 【0194】

## 【化77】



これらの結果は、図1で例示するが、本発明の化合物が、酸化損傷から細胞を保護する際に、別個の3-ヒドロキシ-ピリジノン鉄キレート剤化合物およびこのフェノール性酸化防止剤を単独でまたは組み合わせたものよりも、相当に有効であることを示している。

#### 【0195】

##### (1c. 酸化ストレスの測定)

##### (手順)

細胞内酸化ストレスを、酸化剤感受性蛍光色素である2', 7'-ジクロロジヒドロフルオレセインジアセテート (DCFH-DA) (Molecular Probes) を用いて測定した。非蛍光DCFH-DAは、容易に細胞膜を通過し、それから、非膜浸透性形状のジクロロジヒドロフルオレセイン (DCFH) へと脱アセチル化することにより、細胞質内に捕捉される。酸化の際、DCFHは高い蛍光産物であるジクロロフルオレセイン (DCF) を産出する。要約すると、培養物から成長培地を吸引し、そして30.0- $\mu$ M IAA単独かまたは種々の濃度の酸化防止剤と組み合わせて含有する200  $\mu$ LのBSS (+10.0- $\mu$ M MK-801) またはBSS (+10.0  $\mu$ M MK-801) で置き換える。37℃で30分間インキュベーションした後、培養物をもう一度吸引し、そして全てのウェルに、10.0- $\mu$ M DCFH-DA (200  $\mu$ L) を添加した。37℃でさらに20分間インキュベーションした後、Cytofluor II 蛍光プレートリーダー ( $\lambda_{ex} = 485 \text{ nm}$ ;  $\lambda_{em} = 530 \text{ nm}$ ) にて、蛍光を測定した。基本蛍光値および刺激蛍光値の両方から、2% Triton X-100で処理したウェルからのバックグラウンド蛍光値を差し引いて、試験化合物の効果を、基本値に対するIAA刺激蛍光の阻害割合の増加として、表わした。図2は、実施例1および7の化合物の濃度の関数としてのIAA-刺激蛍光値を示す。

#### 【0196】

##### (データ)

結果は、EC<sub>50</sub> 値 ( $\mu$ M) として表わし、そして以下の表3で示す。このEC<sub>50</sub> 値は、DCFHのDCFへの酸化を50%だけブロックするのに必要な試験化

化合物の有効濃度を与える。この $EC_{50}$ 値は、この蛍光値がその初期最大値の50%に低下する点から外挿することにより、図2から誘導される。

【0197】

【表3】

表3

酸化ストレス	
化合物	$EC_{50}$ ( $\mu M$ )
実施例1	0.28
実施例7	3.7

これらの結果は、本発明の化合物が、IAA誘発細胞死の阻害様式と類似の用量依存性様式で、DCFHのDCFへの酸化を阻害することを立証している。このことは、IAAにより誘発される神経細胞毒性が、酸化ストレスの結果であること、および本発明の化合物が、神経細胞を酸化ストレスから保護することを確証している。

【0198】

(2. インビボアッセイ)

(マロン酸外傷モデル)

(手順)

マロン酸は、スクシネートデヒドロゲナーゼ（これは、クエン酸回路および酸化的リン酸化の両方の重要な酵素である）の競合的インヒビターである。線条体にマロン酸を注入すると、ATPの枯渇が起こり、その結果、興奮毒性の外傷が生じる（Greeneら、J. Neurochem., 1993, 61, 1151~1154）。2  $\mu L$ の0.5-Mマロン酸溶液を、試験化合物と共にまたは試験化合物なしで、ラットの右線条体に注入する。手術の24時間後、これらの動物を屠殺し、その外傷の大きさを、TTC組織化学法を用いて、測定した。

【0199】

(データ)

実施例1および実施例7の化合物で観察された活性は、それぞれ、図3および

4で表示する。(2.2 ngの実施例1の化合物は、2  $\mu$  Lの3.0  $\mu$  M溶液と等価である。7.4 ngの実施例1または実施例7のいずれかの化合物は、2  $\mu$  Lの10.0  $\mu$  M溶液と等価である。74 ngの実施例7の化合物は、2  $\mu$  Lの100.0  $\mu$  M溶液と等価である。)

これらの結果は、本発明の化合物が、酸化ストレスの動物モデルにおいて、神経保護性能を有することを立証している。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、IAA誘発酸化損傷に晒された小脳顆粒細胞に対する本発明の化合物の保護効果を示す。

【図2】

図2は、ジクロロジヒドロフルオレセイン(dichlorohydrofluorescein)(DCFH)～ジクロロフルオレセイン(dichlorofluorescein)(DCF)の細胞内酸化に対する本発明の化合物の効果を示す。IAA-刺激蛍光値が、試験化合物の濃度の関数として与えられる。

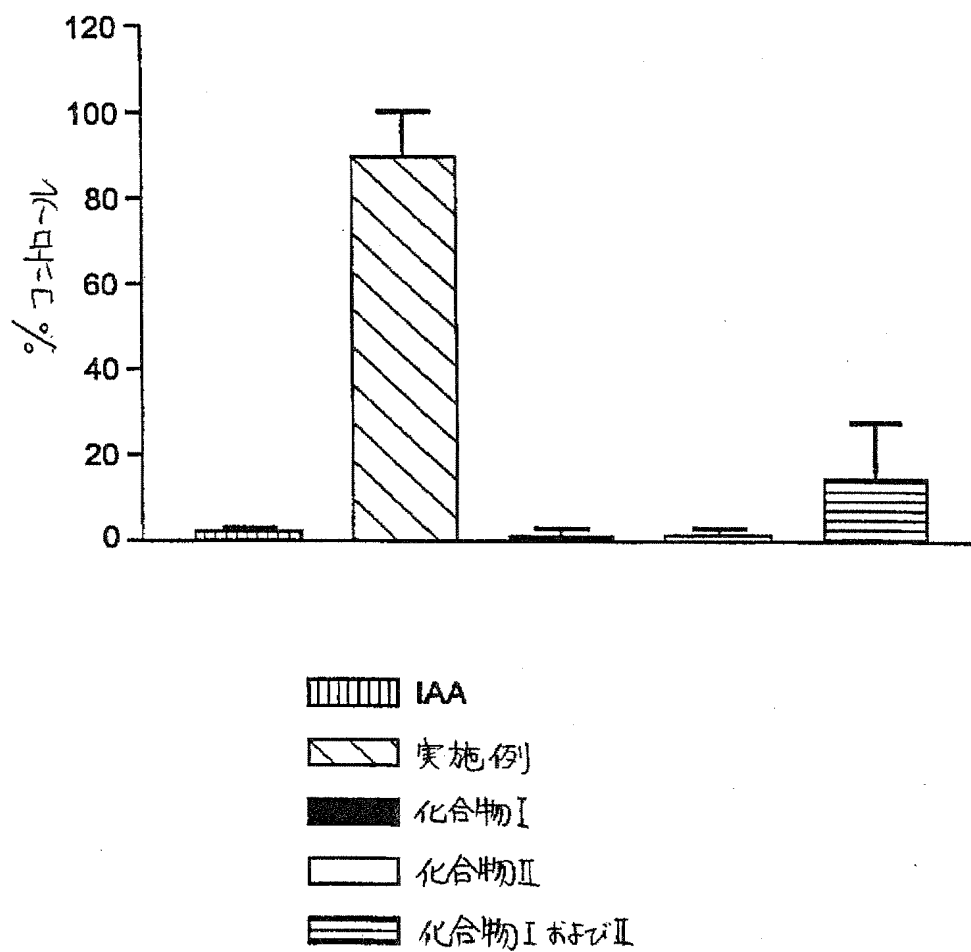
【図3】

図3は、酸化ストレスのマロン酸外傷モデルでの本発明の化合物のインビボ活性を示す。

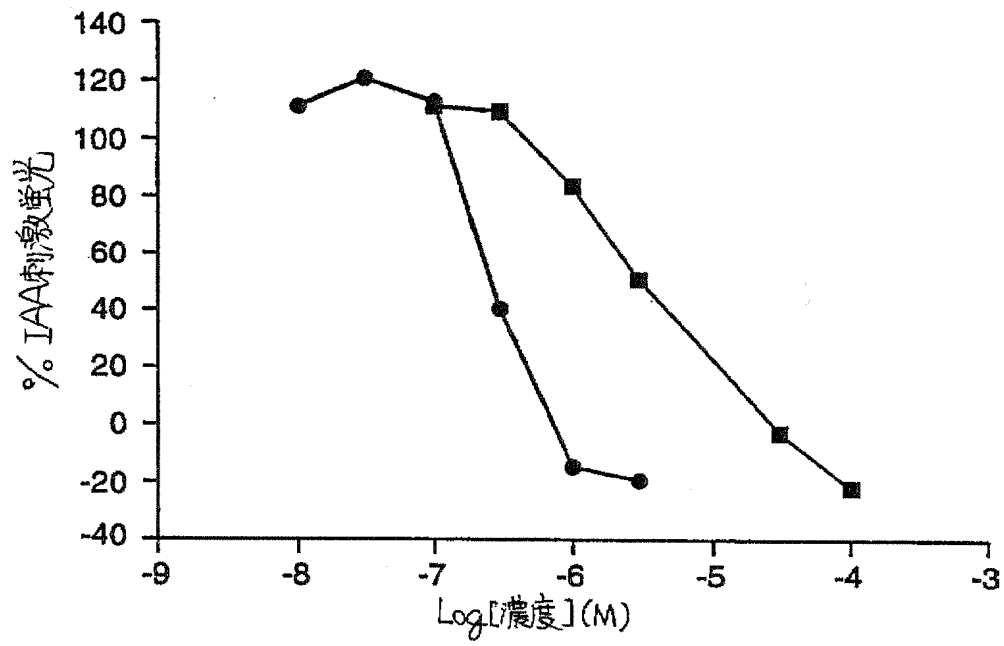
【図4】

図4は、酸化ストレスのマロン酸外傷モデルでの本発明の化合物のインビボ活性を示す。

【図1】



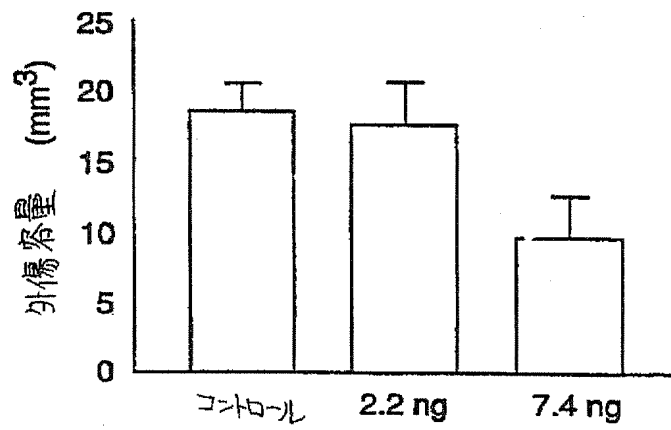
【図2】



● 実施例1

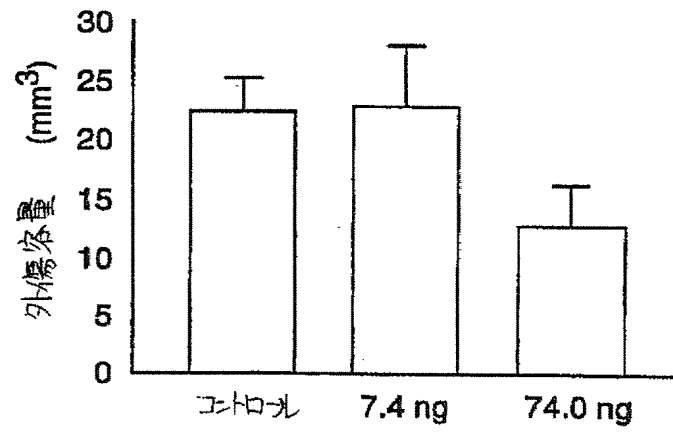
■ 実施例7

【図3】





【図4】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/GB 98/03244

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D213/69 C07D405/06 C07D401/04 A61K31/44  
 //(C07D405/06, 307:00, 211:00), (C07D405/06, 311:00, 211:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 7, 17 February 1997 Columbus, Ohio, US; abstract no. 84159, XP002093472	1, 35
Y	see the whole document & M.M. JONES ET AL.: ARZNEIMITTEL FORSCHUNG DRUG RESEARCH., vol. 46, no. 12, 1996, pages 1158-1162, AULENDORF DE	1-35
X	& FILE REGISTRY (DATABASE STN CAS): see RN 185743-68-4, 185743-69-5	1, 35
	---	
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"Q" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 February 1999

Date of mailing of the international search report

02/03/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Frelon, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter:      nat Application No  
PCT/GB 98/03244

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 22, 2 June 1997 Columbus, Ohio, US; abstract no. 287657, XP002093473	1,35
Y	see the whole document & P.K. SINGH ET AL.: ARZNEIMITTEL FORSCHUNG DRUG RESEARCH., vol. 47, no. 3, 1997, pages 311-315, AULENDORF DE & FILE REGISTRY (DATABASE STN CAS): see RN 189131-44-0	1-35
X	see RN 189131-44-0	1,35
Y	EP 0 120 670 A (NATIONAL RESEARCH DEVELOPMENT CORP.) 3 October 1984 see abstract; claim 1	1-35
Y	EP 0 768 302 A (NOVARTIS A.G.) 16 April 1997 see abstract; claim 1	1-35
Y	US 5 624 901 A (RAYMOND ET AL.) 29 April 1997 see abstract; claim 1	1-35
A	P.S. DOBBIN ET AL.: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 36, 1993, pages 2448-2458, XP002064973 WASHINGTON US see the whole document	1-35
A	M. STREATER ET AL.: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 33, 1990, pages 1749-1755, XP002064972 WASHINGTON US see the whole document	1-35
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 21, 21 November 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 248239, XP002093474 see abstract & J.J. MOLEND A ET AL: CHEM. RES. TOXICOL., vol. 7, no. 6, 1994, pages 815-822, ----- -/-	1-35

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter-  
national Application No.  
PCT/GB 98/03244

## C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 9, 29 August 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 99755, XP002093475 see abstract & JOHN JOSEF MOLEND A ET AL.: J. INORG. BIOCHEM., vol. 55, no. 2, 1994, pages 131-146, -----	1-35
A,P	WO 98 25905 A (CENES LTD) 18 June 1998 cited in the application see abstract -----	1-35
A	WO 93 10822 A (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY) 10 June 1993 see abstract; example 4 -----	1-35

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

The drafting of the claims is sometimes combersome or unclear, like, for instance, where impossible references are made in claims 3, 15, 23 or 24 to claim 1 due to different definitions of same groups or like in claims 32 to 34 referring to claim 31 which a non permissible claim wording (see remark). The search report is therefore based on the subject-matter as illustrated by the examples and onto the general idea of the alleged invention.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(information on patent family members)

International Application No.

PCT/GB 98/03244

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 120670 A	03-10-1984	DE 3475706 A	26-01-1989
		DK 165984 A,B,	25-09-1984
		GB 2136806 A,B	26-09-1984
		HK 5190 A	02-02-1990
		JP 1897304 C	23-01-1995
		JP 6025120 B	06-04-1994
		JP 59181258 A	15-10-1984
		US 4650793 A	17-03-1987
EP 768302 A	16-04-1997	AU 6584596 A	10-04-1997
		BR 9603929 A	09-06-1998
		CA 2186716 A	30-03-1997
		CN 1151399 A	11-06-1997
		CZ 9602848 A	16-04-1997
		HU 9602681 A	29-09-1997
		JP 9124603 A	13-05-1997
		NO 964095 A	01-04-1997
		NZ 299452 A	26-06-1998
		US 5688815 A	18-11-1997
US 5624901 A	29-04-1997	NONE	
WO 9825905 A	18-06-1998	AU 7847198 A	03-07-1998
WO 9310822 A	10-06-1993	US 5336482 A	09-08-1994
		AU 3230993 A	28-06-1993
		EP 0614378 A	14-09-1994
		HU 69717 A	28-09-1995
		JP 7502501 T	16-03-1995

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 P 9/10		A 6 1 P 9/10	
	21/00	21/00	
	25/00	25/00	
	25/14	25/14	
	25/16	25/16	
	25/28	25/28	
C 0 7 D 405/06		C 0 7 D 405/06	
//(C 0 7 D 405/06		(C 0 7 D 405/06	
	307:00	307:00	
	211:00)	211:00)	
(C 0 7 D 405/06		(C 0 7 D 405/06	
	311:00	311:00	
	211:00)	211:00)	
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW		
(72)発明者	モンク, ナット		
	イギリス国 アールジー41 5ユーエイ		
	ウォーキングラム, ウィナーシュ, リー		
	ディング ロード 613, オークデン		
	コート, セレブラス ファーマシューテ		
	イカルズ リミテッド内		
(72)発明者	ガウール, スニール		
	イギリス国 アールジー41 5ユーエイ		
	ウォーキングラム, ウィナーシュ, リー		
	ディング ロード 613, オークデン		
	コート, セレブラス ファーマシューテ		
	イカルズ リミテッド内		

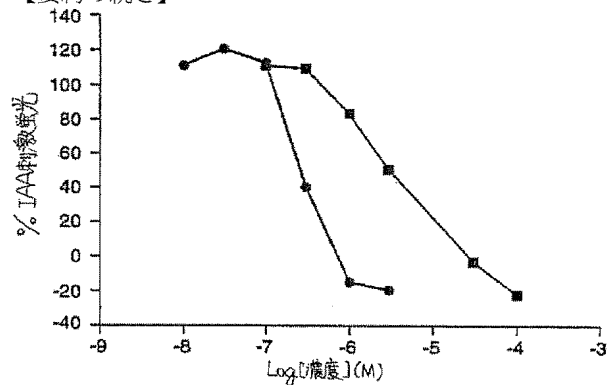
(72)発明者 パーマー, アラン  
イギリス国 アールジー41 5ユーエイ  
ウォーキングム, ウィナーシュ, リー  
ディング ロード 613, オークデン  
コート, セレブラス ファーマシューテ  
ィカルズ リミテッド内

(72)発明者 ポーター, リチャード  
イギリス国 アールジー41 5ユーエイ  
ウォーキングム, ウィナーシュ, リー  
ディング ロード 613, オークデン  
コート, セレブラス ファーマシューテ  
ィカルズ リミテッド内

(72)発明者 マルコム, クレイグ  
イギリス国 アールジー41 5ユーエイ  
ウォーキングム, ウィナーシュ, リー  
ディング ロード 613, オークデン  
コート, セレブラス ファーマシューテ  
ィカルズ リミテッド内

F ターム(参考) 4C055 AA04 AA10 BA02 BA06 CA02  
CA42 DA42  
4C063 AA01 BB03 CC76 DD12 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 GA02  
GA08 MA01 MA04 NA14 ZA02  
ZA16 ZA36 ZC37 ZC41

【要約の続き】



● 実施例1

■ 実施例7



